

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

FACULTAD DE MEDICINA.



**MODIFICACIONES EN LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA Y
PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA EN PACIENTES HIPERTENSOS
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: EFECTOS COMPARATIVOS DE ARA II
EN DOSIS ESTANDAR VERSUS ALTAS DOSIS.**

TESIS DOCTORAL

ANTONIO ESTEBAN LUQUE.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Antonio Esteban Luque

 <http://orcid.org/0000-0003-0037-8129>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

Don Domingo Hernández Marrero, Profesor Titular del departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Don ANTONIO ESTEBAN LUQUE sobre “MODIFICACIONES EN LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA Y PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: EFECTOS COMPARATIVOS DE ARA II EN DOSIS ESTÁNDAR VERSUS ALTAS DOSIS” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga a 10 de Noviembre de dos mil quince.

Fdo. Dr. Domingo Hernández Marrero.



A mis tres vidas: Reme, Sofia y Martina.



AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Ruiz Mateas, Director del Área de Gestión de Cardiología de la Agencia Sanitaria Costa de Sol, por su apoyo y confianza constante en todos los proyectos que llevamos a cabo a diario en nuestra amada profesión.

Al Dr. Hernández Marrero, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario de Málaga y Profesor Titular del departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga con cuya importante colaboración ha sido posible completar este trabajo.

A mis antiguos compañeros de Residencia en el Hospital Regional Universitario de Málaga, y en especial al Dr. Urbano Carillo, con los que inicié y compartí mi formación en el largo camino de la Cardiología.

A mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Costa del Sol, con los que todos los días comparto mi profesión y son un ejemplo a seguir de entrega y trabajo.

A D. Franciso Rivas Ruiz, Técnico de Investigación de la Agencia Sanitaria Costa del Sol, por su gran ayuda en la realización de este proyecto.

A Doña Maite Fernández Morata por su amistad y constante colaboración.

A mis padres, que desde siempre me enseñaron que con esfuerzo y trabajo se pueden conseguir todas las metas que te propongas.

Muy especialmente, Al Doctor, amigo y mentor D. Pedro Aranda Lara, que gracias a su estímulo, confianza, consejos y a su excelencia personal y profesional pudo realizarse este proyecto bajo su dirección. Eternamente agradecido.



ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	17.
1.1. FISIOPATOLOGÍA DEL REMODELADO MIOCÁRDICO.....	19.
1.1.2. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	20.
1.1.3. ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....	30.
1.1.4. DISFUNCIÓN SISTÓLICA.....	31.
1.1.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA.....	32.
1.1.6. ARRITMIAS CARDÍACAS.....	34.
1.1.6.1 Arritmias ventriculares.....	34.
1.1.6.2. Fibrilación auricular.....	35.
1.2. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA. SISTEMICO Y TISULAR.....	36.
1.2.1. INTRODUCCIÓN.....	36.
1.2.2. BREVE HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.....	38.
1.2.3. COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.....	40.
1.2.3.1. Angiotensinógeno, renina y prorenina.....	41.
1.2.3.2. La Enzima de conversión de la Angiotensina.....	45.
1.2.3.3. Enzima convertidora de Angiotensina-2.....	47.
1.2.3.4. Vías alternativas de la formación de Angiotensina II.	49.
1.2.3.5. Receptores de Angiotensina II.....	51.
1.3. PATOGENIA DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA. PROCESOS MOLECULARES Y CELULARES. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ADLOSTERONA TISULAR E INTRACELULAR. PAPEL DE LA ANGIOTENSINA II.....	55.
1.3.1. HIPERTROFIA DEL CARDIOMIOCITO.....	56.
1.3.1.1. Señalización intracelular en el cardiomiocito hipertrófico.....	60.
1.3.1.2. Expresión génica en el cardiomiocito hipertrófico....	65.
1.3.2. APOPTOSIS DE LOS CARDIOMIOCITOS.....	69.
1.3.3. FIBROSIS DEL INTERSTICIO.....	70.

1.3.4. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA CARDÍACO	
INTRACELULAR.....	72.
1.3.4.1. Papel de la Angiotensina II intracelular en el remodelado cardíaco.....	74.
1.3.5. CAMBIOS ANATOMOPATOLOGICOS DEL REMODELADO MIOCÁRDICO.....	75.
1.4. PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA. PAPEL DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA TISULAR.....	77.
1.4.1. EFECTOS NO HEMODINÁMICOS DE LA ANGIOTENSINA II SOBRE LA LESIÓN RENAL.....	77.
1.5. DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	79.
1.5.1. DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	80.
1.5.2. DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	83.
1.5.2.1. Cálculo de las medidas lineales y volumétricas del Ventrículo izquierdo.....	84.
1.5.2.2. Cálculo de la Masa Ventricular Izquierda.....	89.
1.5.2.2.1. Medición en modo 2D.....	90.
1.5.2.2.2. Medición en modo M.....	91.
1.5.2.3. Ajuste de la Masa Ventricular Izquierda por altura/área de superficie corporal.....	93.
1.5.2.4. Valores de referencia y puntos de corte.....	93.
1.5.2.5. Patrones Geométricos.....	95.
1.6. DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	97.
1.6.1. FLUJO MITRAL	99.
1.6.1.1 Adquisición	99.
1.6.1.2. Parámetros del Flujo Mitral.....	100.
1.6.1.3. Patrones y hemodinámica del flujo Mitral.....	101.
1.6.2. FLUJO VENOSO PULMONAR	102.
1.6.2.1. Adquisición.....	102.
1.6.2.2. Parámetros	103.
1.6.2.3. Determinantes Hemodinámicos.....	104.

1.6.3. VELOCIDAD DE PROPAGACIÓN EN FLUJO EN MODO-M COLOR.....	104.
1.6.3.1. Adquisición y Parámetros.....	104.
1.6.3.2. Determinantes Hemodinámicos.....	105.
1.6.4. VELOCIDADES ANULARES DIASTÓLICAS TEMPRANA Y TARDÍA CON DOPPLER TISULAR.....	106.
1.6.4.1. Adquisición.....	106.
1.6.4.2. Parámetros.....	108.
1.6.4.3. Determinantes Hemodinámicos.....	109.
1.7. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y SUS IMPLICACIONES PRONÓSTICAS. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.....	110.
1.8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICOS PARA LA MEJORA DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA Y SUS IMPLICACIONES PRONÓSTICAS. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.....	116.
1.9. TRATAMIENTO DE LAS NEFROPATÍAS PROTEINÚRICAS. IMPORTANCIA DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA. PAPEL DEL USO DE LOS ARA II A DOSIS ELEVADAS.....	119.
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	123.
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	129.
3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	137.
4. RESULTADOS.....	139.
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	141.
4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS, DE ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	142.
4.3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y DE PRESIÓN ARTERIAL.....	144.
4.4. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS Y DE ORINA.....	144.
4.5. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.....	145.

4.6. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y PRESION ARTERIAL A LA FINALIZACION DEL ESTUDIO.....	145.
4.7. CARÁCTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES ANALÍTICA SANGUÍNEAS Y DE ORINA A LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	147.
4.8. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO BASADO EN IRBESARTAN 300 MG.	147.
4.8.1. Variables Ecocardiográficas.....	147.
4.8.2. Variables Analíticas Sanguíneas y de Orina.....	148.
4.9. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO BASADO EN IRBESARTAN 600 MG.	149.
4.9.1. Variables Ecocardiográficas.....	149.
4.9.2. Variables Analíticas Sanguíneas y de orina	149.
4.10. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS TRATAMIENTO BASADOS EN IRBESARTAN 300 MG FRENTE A IRBESARTAN 600 MG.....	150.
4.11. RESULTADOS COMPARATIVOS EN EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO DE LOS TRATAMIENTO BASADOS EN IRBESARTAN 300 MG. FRENTE IRBESARTAN 600 MG. ANALISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE.....	155.
4.12. PERDIDAS DE PACIENTES DURANTE EL SEGUIMIENTO Y PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS.....	159.
5. DISCUSIÓN.....	161.
5.1. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	163.
5.1.2 DATOS PREVIOS A LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.....	163.
5.1.3. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES MEDICOS PERSONALES	164.
5.1.4. TRATAMIENTO PREVIO.....	165.
5.1.5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y TENSIÓN ARTERIAL.....	166.
5.1.6. VARIABLES ANALÍTICAS SANGUÍNEAS Y DE ORINA.....	166.
5.1.7 VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.....	168.
5.1.7.1. Variables Ecocardiográficas. Masa Ventricular Izquierda.....	168.
5.1.7.2. Variables Ecocardiográficas. Tamaño de la Aurícula Izquierda.....	169.
5.1.7.3. Variables Ecocardiográficas. Velocidad de onda e' mediante Doppler tisular.....	171.

5.1.7.4. Variables Ecocardiográficas. Cociente E/e'	172.
5.1.8. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE.....	173.
5.1.9. PERDIDAS Y PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS.....	176.
5.2. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.....	177.
5.2.1. ESTUDIOS DE REGRESIÓN DE MVI.....	177.
5.2.2. ESTUDIOS EN DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	180.
5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	183.
5.3.1. ERROR ALEATORIO.....	183.
5.3.2. ERROR SISTEMÁTICO. CONTROL DE SESGOS.....	183.
5.3.2.1. Sesgo de selección.....	183.
5.3.2.2. Sesgo de Clasificación.....	184.
5.3.2.3. Sesgo de Confusión.....	185.
6. CONCLUSIONES.....	187.
7. BIBLIOGRAFIA	191.



1. INTRODUCCIÓN.



1. INTRODUCCIÓN.

1.1. FISIOPATOLOGÍA DEL REMODELADO MIOCÁRDICO. FACTORES IMPLICADOS.

La estructura básica cardíaca está determinada al inicio del desarrollo del individuo. Tras el nacimiento esta estructura se somete a un remodelado constante que puede formar parte de un proceso adaptativo que contribuye al control homeostático. Pero este remodelado también puede formar parte de una serie de eventos patológicos en el sistema cardiovascular.

En la patogenia de la Hipertensión Arterial (HTA), una de las principales causas responsables que producen remodelado miocárdico patológico, están implicados factores genéticos y ambientales que por diferentes mecanismos alteran el equilibrio de las sustancias reguladoras del tono vascular. Como resultado de ello predomina la vasoconstricción sobre la vasodilatación lo que se traduce en un aumento de las resistencias periféricas y por lo tanto en una elevación de la presión arterial (PA).

La HTA se asocia a ambos tipos de remodelado. En individuos hipertensos se han observado cambios estructurales incluso en las fases precoces de la elevación de la PA. Estas alteraciones se conocen como **cardiopatía hipertensiva** y a largo plazo, son un factor clave en el mantenimiento de una PA elevada.

Desde un punto de vista general la cardiopatía hipertensiva puede definirse como el conjunto de cambios de la masa ventricular izquierda (MVI), la función cardíaca y el flujo coronario que se producen en el corazón como respuesta a la elevación anormal y mantenida de la PA. Más específicamente, la sobrecarga de presión que la HTA impone en el ventrículo izquierdo genera una situación de estrés biomecánico, que aumenta las demandas de trabajo del parénquima miocárdico. Como consecuencia del estrés biomecánico se producen diversas respuestas por parte de todas las células miocárdicas, cuyo resultado final son distintas alteraciones fenotípicas (hipertrofia y apoptosis de los cardiomiocitos, fibrosis del intersticio e hipertrofia de la capa media de las arterias y arteriolas intramiocárdicas) (Figura.1) que configuran el llamado **remodelado miocárdico** comentado con anterioridad. Este remodelado es lo que distingue a la hipertrofia patológica de la hipertensión de la hipertrofia adaptativa fisiológica del atleta.

Las consecuencias de la HTA sobre el corazón son las siguientes.

- Hipertrofia Ventricular izquierda (HVI).
- Isquemia Miocárdica.
- Disfunción sistólica.
- Disfunción diastólica.
- Arritmias.

1.1.2. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

La HVI se define como un aumento anormal de la masa ventricular izquierda que puede ser detectada por diversos métodos: mediante electrocardiografía, mediante ecocardiografía, siendo esta última más sensible en su detección, y por Resonancia Magnética Nuclear considerada en la actualidad como la prueba de referencia, aunque compleja en su realización y económicamente costosa.

La hipertrofia de ventrículo izquierdo se clasifica en **hipertrofia concéntrica o excéntrica y remodelado concéntrico**. Estos términos vienen determinados por el **Índice de espesor relativo**: cociente de la pared del ventrículo izquierdo (VI) respecto al radio del mismo medido mediante ecocardiografía (véase más adelante). De modo que si este índice es superior a 0,42 estaremos frente a una geometría ventricular concéntrica, y si por el contrario es inferior a 0,42 será excéntrica. Por otro lado si la masa ventricular es normal pero el índice es superior a 0,42 estaremos frente a un remodelado concéntrico. Esta clasificación tiene valor predictivo, de modo que la geometría concéntrica se relaciona con peor pronóstico¹.

Inicialmente, el aumento de la PA, induce una hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo con un aumento del grosor de la pared y de la masa muscular del mismo. Este es un mecanismo compensador para mantener un gasto cardíaco y una fracción de eyección normales. No obstante, ya en este estadio existe una reducción de la reserva de flujo coronario. A medida que pasa el tiempo, las fibras del músculo hipertrofiado se engrosan y se acortan así como existe una proliferación intersticial gradual del tejido conectivo. En conjunto, estas modificaciones inducen un aumento del radio ventricular, del volumen telediastólico y del estrés parietal sistólico. Debido a la dilatación ventricular, la HVI se hace excéntrica, con una reducción del índice

cardíaco y la fracción de eyección. En esta fase, también existe habitualmente una fuerte implicación de la macro y microangiopatía coronaria, que contribuyen a reducir severamente la reserva de flujo coronario.

Aunque la hipertrofia concéntrica de ventrículo VI es considerada una consecuencia de la elevación crónica de la PA, esto no siempre es así. Estudios como el Strong Heart Study, que utilizan modelos multivariantes con ajuste por factores de riesgo clásicos (que incluyen la PA), explican solo el 50% de la variabilidad de la MVI determinada ecocardiográficamente² y el 60-68% determinada por RMN³. Estos datos sugieren la presencia de otros factores de riesgo, como los factores genéticos, que podrían modular la respuesta de la MVI a la HTA. Probablemente existan múltiples variables implicadas, cada una de las cuales contribuya de forma moderada al desarrollo de la HVI.

Numerosos estudios han relacionado de forma inequívoca la HTA y la HVI (determinada por $MVI > 143 \text{ g/m}^2$ en varones y $> 102 \text{ g/m}^2$ en mujeres). El estudio Framingham ya demostró una asociación continua entre la tensión arterial (TA) y la HVI, desde valores de TAS $< 140 \text{ mmHg}$ considerados normales (ajustado por edad, $p < 0.001$ en ambos sexos). Ajustando por otras variables (tratamiento antihipertensivo, Índice de Masa Corporal (IMC), infarto previo, angina o enfermedad valvular), la tensión arterial sistólica (TAS) era variable independiente de HVI en ambos sexos, con un 43% de incremento de riesgo de padecer HVI en varones y un 25% en mujeres por cada incremento de TAS de 20 mmHg ⁴. Tingleff y cols., estiman la prevalencia de HVI en una población de pacientes hipertensos (358) frente a un grupo de pacientes normotensos (194). De forma global, la prevalencia de HVI ($MVI > 134 \text{ g/m}^2$ en varones, $> 102 \text{ g/m}^2$ en mujeres) fue del 14/20% en varones/mujeres respectivamente en la población normotensa y del 25/26% en hipertensos ($p < 0.01$). Tras ajuste por edad y sexo, la prevalencia de HVI entre hipertensos y normotensos fue significativamente diferente únicamente el grupo de 65 años de edad ($p < 0.02$ para varones y $p < 0.05$ para mujeres)⁵.

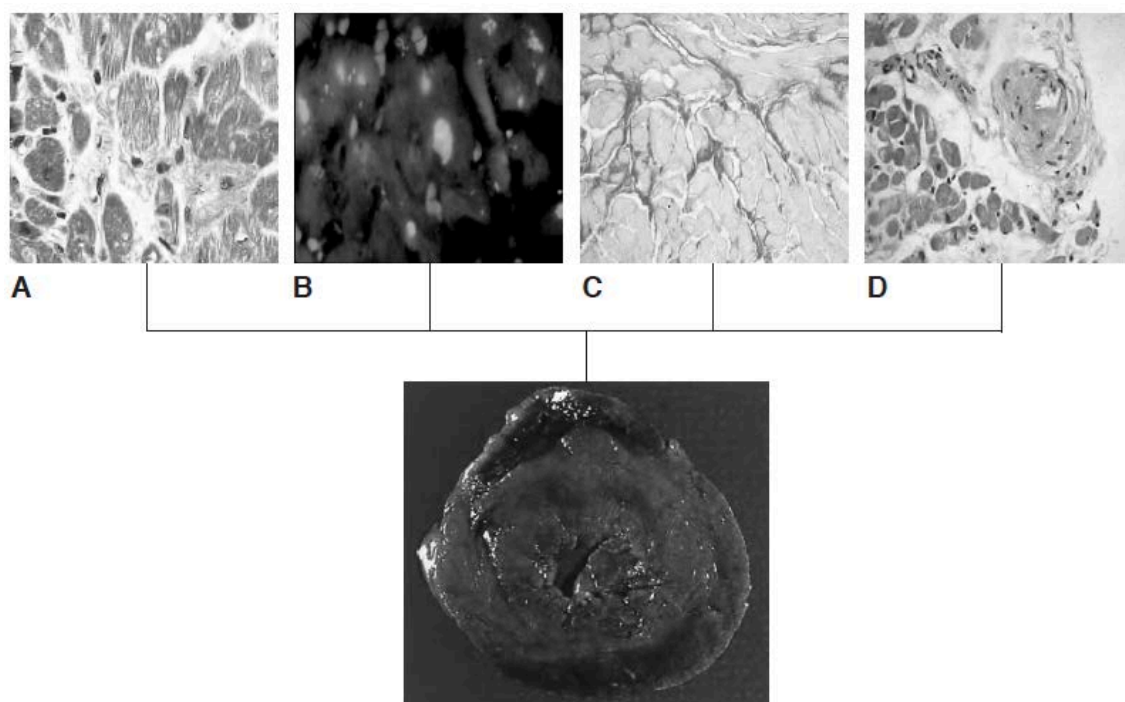


Figura 1. Los cambios estructurales, principales, a nivel cardíaco en la hipertensión arterial son: (A) la hipertrofia de los cardiomiocitos , (B) la apoptosis de los cardiomiocitos, (C) la fibrosis del intersticio miocárdico y (D) la angiopatía coronaria.

La prevalencia de la HVI varia con la severidad de la HTA, con un rango que oscila entre <20% en sujetos con HTA leve frente a casi un 100% en pacientes con HTA severa o complicada⁶. Hammonds y cols. estudiaron la prevalencia de HVI en población general, incluyendo 160 normotensos y 461 hipertensos (145 con HTA borderline definida como TAS: 140-159 o TAD: 90-94mmHg y 316 con HTA sostenida: TAS \geq 160mmHg o TAD \geq 95mmHg). Los criterios de HVI utilizados fueron: MVI>134g/m² para varones y MVI>110g/m² para mujeres. La prevalencia de HVI de acuerdo a estos criterios se estimó en un 3.1% el en grupo normotenso, frente a un 12% y un 20% en los grupos de pacientes con HTA borderline y HTA sostenida respectivamente. Estos dos últimos grupos presentaron una Masa Ventricular Izquierda (MVI) mayor con respecto a los pacientes normotensos (p= 0.0001). En el análisis multivariante, las cifras mayores de TA junto al hábito tabáquico se correlacionaron con la HVI en los pacientes normotensos, mientras que la edad fue el único factor asociado a la HVI en pacientes con HTA borderline. En pacientes con HTA sostenida, el sexo masculino, los bajos niveles de renina plasmática y la elevación en sangre de urea nitrogenada se asociaron de forma significativa a la HVI. Es destacable que entre los pacientes con HTA sostenida, aquellos con HVI tenían un gasto cardiaco mayor (p<0.05) asociado a

una menor actividad de renina en plasma ($p<0.005$) y una menor excreción de potasio ($p<0.005$) que los pacientes sin HVI⁷.

Hay evidencia de que la HVI relacionada con la TA se asocia de forma mas estrecha con la media de TA durante 24 horas y con la variación de la TA que con las mediciones en consulta de la TA. Fagard publica en 1995 un metaanálisis sobre la relación entre la medición ambulatoria de la TA (24 horas) y la medición de la TA en consulta con la MVI. El coeficiente de correlación entre MVI y la medición ambulatoria de la TAS era de 0.50, significativamente mayor al coeficiente de correlación entre MVI y medición de la TA en consulta (0.35, $p<0.001$). También la diferencia era significativa para la tensión arterial diastólica (TAD) ($p=0.01$). Sin embargo, también señala este autor que en aquellos estudios en los que se realiza un número adecuado de mediciones en consulta y en condiciones correctamente estandarizadas (en reposo, decúbito supino, en la misma franja horaria...) la relación MVI-medición ambulatoria de la TA no es superior a la relación MVI-medición de TA en consulta⁸. De hecho, este mismo autor publica un estudio en el que apunta que el incremento en el numero de medidas refuerza la relación de medición de la TA en consulta con la MVI y el grosor de pared (coeficiente de relación: 0.56-0.58 para 10 determinaciones) e, inversamente, disminuye el poder predictivo adicional de la medición de 24 horas (únicamente la TAD de 24 horas añade información sobre la medición en consulta; $p<0.05$)⁹. A pesar de estos datos, la TA medida tanto en consulta como de forma ambulatoria, explicaría tan sólo entre el 10-25% de la variación de la MVI. Es más, Lauer y cols. determinan la relación entre la MVI ajustada por altura y la media de TAS durante 30 años en 451 pacientes del estudio Framingham objetivando una asociación débil ($r=0.27$, $p<0.01$ en varones; $r=0.31$, $p<0.001$ en mujeres), aunque algo más fuerte que con la toma de TA en el momento del estudio ecocardiográfico transtorácico (ETT) ($r=0.23$, $p<0.01$ en varones y $r=0.24$, $p<0.001$ en mujeres). Por tanto la asociación entre la MVI y la TA (incluso con la medición de 24 horas o con la media de TA durante 30 años) es pobre, sugiriendo la existencia de otros factores como la edad, el sexo, la raza, características antropométricas, factores neurohumorales, herencia, hábitos de vida, carga de volumen del VI y contractilidad¹⁰.

Zakopoulos y cols. evalúan la asociación entre la tasa de variación de la TA derivada de medida ambulatoria de la misma y la MVI en 365 pacientes normotensos, 185 hipertensos de bata blanca y 448 pacientes con HTA no complicada. Según sus resultados, la tasa de variación de la TA durante el día y durante la noche fue significativamente mayor en los sujetos hipertensos que en los normotensos ($p<0.001$)

y que en los hipertensos de bata blanca ($p<0.05$). En la población global, los modelos de regresión múltiple reflejaron como determinantes de la MVI (además del IMC, TA durante el día, sexo masculino, edad y frecuencia cardíaca durante el día) la tasa de variación diurna de la TAS ($\beta= 0.167$, $p<0.001$) y el patrón dipper de la TAS ($\beta= 0.132$, $p<0.001$). Un incremento de 0.1 mmHg/min en la variación de la TAS diurna se correlacionó con un aumento de la MVI de 7.087g (IC95%: 4.775-9.399)¹¹. Este mismo autor publicó otro estudio realizado en 250 pacientes con HTA esencial, a los que se les realizaba monitorización ambulatoria de la TA, frecuencia cardíaca (FC) y medición de la MVI por ETT. La MVI estaba relacionada con una menor FC durante 24 horas y con mayores valores de TA ambulatoria (TAS, TAD, TA media y presión de pulso) ($p<0.001$). En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, sexo, ASC, IMC, hematocrito, glucosa, colesterol, hábito tabáquico y cada una de las medidas de TA ambulatoria medidas de forma separada, la FC durante 24 horas se relacionaba de forma inversa e independiente con la MVI ($p<0.05$). También los parámetros de TA ambulatoria, IMC y ASC resultaron determinantes de la MVI en el análisis multivariante ($p<0.05$)¹².

Perez-Lahiguera y cols. realizaron un estudio transversal en 392 pacientes con HTA sin tratamiento, en los que se valoraron presiones clínicas, ambulatorias de 24 horas y centrales (medidas mediante tonometría de aplanamiento) y a los que se les calculó el índice de MVI (IMVI) por ETT. Este índice se obtuvo dividiendo la MVI (g) por la superficie corporal (m^2). Todos los valores de TA de 24 horas tenían mejor relación en el análisis de regresión múltiple con el Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) que los respectivos de presión clínica y central, tras corregir por edad, sexo y síndrome metabólico. La correlación del IMVI con la TAS de 24 horas fue superior a la que presentaba con la presiones sistólicas clínica ($p<0.002$) y central ($p<0.002$). La variación en las cifras de TAS de 24 horas es lo que produce un incremento mayor en el IMVI ($p<0.001$)¹³.

Se han descrito como factor de riesgo relacionado con el desarrollo de HVI los aumentos transitorios exagerados de TA durante estrés físico o psíquico (particularmente en el trabajo). Devereux publica un estudio realizado en 19 sujetos normotensos y 81 pacientes con HTA leve, en los que se determina el IMVI y el GRP, relacionándolos con la toma de TA en consulta y medición de la TA durante 24 horas (en casa, trabajo y durmiendo). La relación entre las medición en consulta de TAS y TAD con el IMVI resultó débil ($r= 0.24$, $p<0.02$; $r= 0.20$, $p<0.05$ respectivamente) y sólo mejorada levemente por las mediciones en casa de TAS y TAD ($r= 0.31$, $p<0.005$; $r=$

0.21, $p < 0.05$ respectivamente). La medición de 24 horas y durante el sueño también se relacionaron pobremente con el IMVI. Sin embargo, la correlación fue significativamente mayor entre el IMVI y la TAS/TAD tomadas en 60 sujetos en el trabajo ($r = 0.50$, $p < 0.001$, $r = 0.39$, $p < 0.01$ respectivamente). La relación mas estrecha fue entre el GRP y la TAD durante el trabajo ($r = 0.59$, $p < 0.001$).

La monitorización ambulatoria de la TA ha puesto también de manifiesto dos factores de riesgo adicionales para el desarrollo de la HVI: un porcentaje elevado de TA $> 135/85$ durante el día y $> 120/80$ por la noche y la HTA nocturna (cuando no existe la reducción esperada de TA durante el sueño). Cuspidi y cols. revisan recientemente los estudios que establecen relación entre el estado de “nondipper” y la HVI¹⁴. Se seleccionan 26 estudios que incluyen 3877 participantes y de ellos un total de 17 estudios con 2497 demostraron asociación positiva entre el estado “nondipper” y la HVI. Llamativamente, tres estudios que definían adecuadamente el estado de “nondipper” en base a dos o tres mediciones ambulatorias de TA en periodo corto de tiempo mostraron una asociación significativa de este patrón con la HVI. Esto sugiere que un estado “nondipper” persistente implica una repercusión cardiaca mayor.

Por otra parte, en el estudio Framingham se demostró que en pacientes adultos normotensos, una MVI y grosor de pared aumentados se asociaban al desarrollo de HTA. Este estudio incluyó 1121 varones y 1559 mujeres no hipertensos a los que se les realizó medición de la MVI indexada por altura medida por ETT. A los 4 años de seguimiento, 18% de los varones y 16,5% de las mujeres desarrollaron HTA. La MVI basal ($p = 0.01$) y la suma del grosor del SIV y PP ($p = 0.02$) se asociaron con la progresión a HTA. El incremento en $26,5 \text{ g/m}^2$ de la MVI se asociaba con una razón de riesgo para el desarrollo de HTA de 1.20 (IC95% 1.04-1.39, $p = 0.01$) y en el caso del grosor de pared, el incremento en 2.5 mm se relacionaba con una razón de riesgo de 1.16 (IC95%: 1.02-1.33; $p = 0.02$)¹⁵. Esta observación podría explicarse por el hecho de que los mismo factores como la angiotensina II, epinefrina, norepinefrina, incremento de la actividad simpática y la endotelina promueven tanto la HVI como la HTA. Asimismo la tendencia a la HVI puede tener una base genética que predispone al desarrollo de HTA.

Factores no hemodinámicos diferentes a la PA, como *edad, sexo, etnia, índice de masa corporal, rigidez de grandes arterias, diabetes mellitus (DM) (insulina y IGF-1), ingesta de sal en la dieta, actividad del SRAA y actividad del sistema nervioso simpático*, son fundamentales en el desarrollo del remodelado miocárdico y para

determinar qué pacientes hipertensos presentan HVI y en que grado aumenta la MVI (Figura 2.).

Con especial interés destaca la DM que junto con la HTA, ha sido implicada como un factor determinante de HVI en la mayoría de estudios de base poblacional. A esta respuesta hipertrófica se han atribuido diversos mecanismos tanto miocárdicos como sistémicos, tales como un incremento en la matriz extracelular (con la consiguiente fibrosis intersticial y disfunción diastólica), hipertrofia y vasoconstricción vascular, todo ello en probable relación con isquemia microvascular.

La respuesta adaptativa a los diferentes grados de afectación del metabolismo de los carbohidratos ha sido comunicada en diversos estudios como el Cardiovascular Health Study¹⁶ y en la cohorte del Strong Heart Study¹⁷. Esta última es un estudio de enfermedad cardiovascular en indios americanos, en el que se compararon medidas de ventrículo izquierdo (VI) en 1810 pacientes con DM y 944 con tolerancia normal a la glucosa. Los pacientes con DM fueron mayores (media: 60 vs 59 años, $p<0.0001$), tenían mayor IMC (32.4 vs 28.9 Kg/m², $p<0.0001$) y TAS (133 vs 124 mmHg, $p<0.0001$), eran con mayor frecuencia mujeres (68 vs 51%, $p<0.0001$) y en tratamiento antihipertensivo. En el análisis ajustado por covariables (edad, altura, IMC, TAS, uso de medicación antihipertensiva y región de residencia), tanto los varones como las mujeres diabéticas presentaban mayor MVI (tanto en valores absolutos como indexada) y mayor grosor ventricular y menor fracción de acortamiento con respecto a los no diabéticos¹⁷. En el Cardiovascular Health Study, estudio que describía la relación entre DM, PA y enfermedad cardiovascular y MVI medida por ETT y llenado mitral en una cohorte de 5201 varones y mujeres ≥ 65 años, se demostró un grosor de septo y PP mayor en sujetos diabéticos, con una tendencia lineal con la duración de la DM. El incremento de grosor del septo y PP no se asociaba a enfermedad coronaria. Tras ajustar por peso corporal, FC, PA y enfermedad coronaria o cerebrovascular, la DM (medida como nivel de glucemia, uso de insulina o antidiabéticos orales o historia previa de DM) permaneció como predictor independiente de incremento de masa ventricular entre hombre y mujeres (174.2 g en hombres diabéticos vs 169.8 g en no diabéticos, 138.2 g en mujeres diabéticas vs 134.0 g en mujeres no diabéticas, $p=0.043$ para ambos sexos combinados)¹⁶.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina ha mostrado una mayor asociación con el remodelado concéntrico¹⁸. La HVI concéntrica es más pronunciada en la DM que se presenta con microalbuminuria, lo que podría

implicar un proceso adaptativo progresivo¹⁹.

El estudio DYDA, publicado en 2011, determina la prevalencia y factores asociados a la masa ventricular izquierda inapropiadamente elevada (MVli) en una población de 708 pacientes con DM tipo II sin evidencia de cardiopatía. El valor teórico individual de la MVI apropiada fue calculado a partir del trabajo sistólico, sexo y tamaño corporal (definido como altura) mediante la siguiente ecuación: MVI predicha: $55.37 (6.63 \times \text{altura}) + (0.64 \times \text{trabajo sistólico}) - 18.1 \times \text{sexo}$. El trabajo sistólico se calculaba multiplicando la TAS por el volumen latido (formula de Teichholtz) y convertido a gramos/metro multiplicando por 0.0014. El exceso de MVI referido a los valores teóricos individuales para el tamaño corporal y el trabajo sistólico se determinaba mediante el cociente entre la MVI observada y predicha. Este estudio se basa en la evidencia publicada en pacientes con estenosis aortica o HTA en los que el exceso de MVI en relación a la sobrecarga cardiaca individual (la llamada MVli) implica un elevado riesgo de insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares combinados que van mas allá de lo presumible por la simple determinación de HVI. La MVli supondría una adaptación del VI no explicable por la sobrecarga hemodinámica ni por el área de superficie corporal, postulando los autores que esta condición podría ser mas frecuente en pacientes diabéticos, en los que una serie de factores no hemodinámicos implicados en el crecimiento de la MVI están activos. La MVli se detectó en un 23% de los pacientes, independientemente de la TA y se relacionó de forma independiente con el sexo femenino (OR 1.502, IC95%: 1.010–2.231), los niveles elevados de triglicéridos en suero (OR 1.007, IC95%: 1.003–1.012) y el índice de masa corporal (OR 1.220, IC95%: 1.116–1.335)²⁰.

La **obesidad** es un importante factor de riesgo de aparición de hipertrofia ventricular izquierda, un aumento del índice de masa corporal de 2 kg/m^2 se correlaciona con un riesgo del 50% de aumento de la masa ventricular izquierda en sujetos de edad avanzada²¹. Desde el punto de vista hemodinámico, los pacientes con obesidad e hipertensión habitualmente se caracterizan por expansión del volumen plasmático y aumento del gasto cardíaco, situaciones que imponen una carga hemodinámica adicional a ambos ventrículos.

También destacar que datos epidemiológicos indican claramente que también la **ingesta de sal** en la dieta modifica el proceso de hipertrofia ventricular izquierda en paciente con HTA²² y esto se ha demostrado de modo independiente a la presión

arterial de 24 horas, el peso corporal y otros determinantes clínicos de la HVI. En estudio animales se ha demostrado como en ratas normotensas e hipertensas, una ingesta de sal elevada indujo hipertrofia y fibrosis miocárdicas relacionadas con un aumento de la actividad de la *aldosterona sintasa* y con la síntesis de aldosterona en el miocardio a pesar de una disminución de la actividad de renina plasmática y una disminución de la concentración plasmática de aldosterona en la circulación sistémica²³. También se ha descrito que el aumento del sodio intracelular produce activación de genes estimuladores del crecimiento.

El **sexo, la etnia y los factores genéticos** son factores no hemodinámicos que contribuyen a la aparición de hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio de Framingham se documentó aumento de masa ventricular izquierda en un mayor porcentaje de mujeres hipertensas que en varones, 70% vs 31% respectivamente. En Afroamericanos la prevalencia de HVI aumenta en comparación con los blancos para valores similares de presión arterial²⁴.

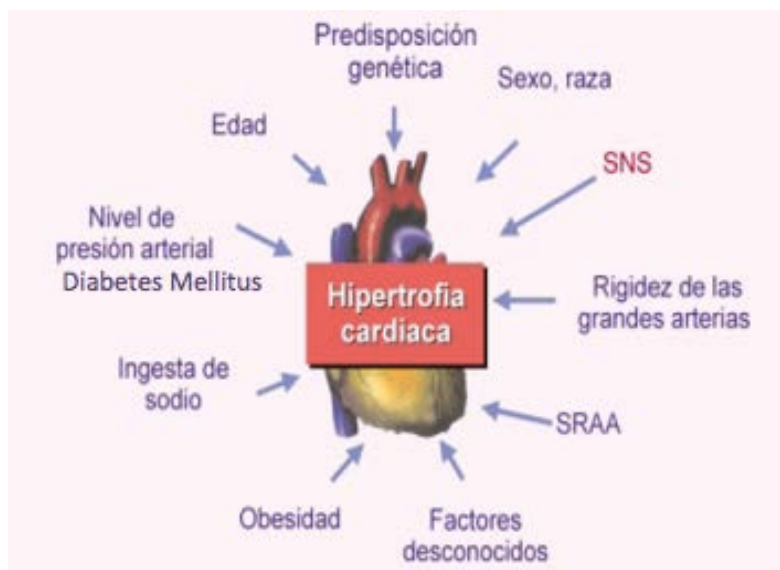


Figura 2. Fisiopatología de la HVI. Schmieder et al. 2005.

Con respecto a los determinantes genéticos estos llegan a determinar una hasta una 60% de las discrepancias de la hipertrofia del ventrículo izquierdo pueden ser debidas a factores independientes de la PA²⁵. El número de genes identificados que contribuyen a la hipertrofia ventricular izquierda es cada vez mayor y entre estos

genes, la mayoría están dirigidos al **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)**, **la familia de los péptidos natriuréticos o la cascada de señalización de receptores adrenérgicos**. En la cascada eventos que conducen a la un mayor estrés parietal y por consiguiente la hipertrofia ventricular izquierda, la *liberación de Calcio intracelular* tiene un papel central dado que es la respuesta inicial a los factores de estiramiento mecánico y humoral, **incluyendo la Angiotensina II y la Endotelina**. Aunque los procesos moleculares y celulares de este proceso está detallada de modo más pormenorizado en otros apartados de este documento, la elevación del calcio intracelular activa a la Calcinuerina, que defosforila factores de transcripción genética que conducen a la hipertrofia de la miocitos como la cadena pesada β -miosina y la actina esquelética β ²⁶. Los estudios genéticos moleculares sugieren que la hipertrofia ventricular puede estar causada tanto por factores mecánicos (presión, estiramiento) como humorales, explicando porqué la HVI puede desarrollarse, al menos en parte, independientemente de la elevación de la presión arterial. Otro aspecto fundamental en la hipertrofia no es sólo el crecimiento de los cardiomiocitos, sino también el aumento patológico de la fibrosis intersticial miocárdica. Esta fibrosis puede viene precipitada por factores humorales, siendo en este contexto el SRAA, nuevamente, un factor clave en la iniciación de los cambios fibróticos del corazón. Otros mediadores a destacar son: las Metaloproteinasas de Matriz²⁷, las integrinas como la Osteopontina y citocinas inflamatorias como el factor transformante del crecimiento β . El aumento del tejido fibrótico además de formar parte en la aparición de hipertrofia, conlleva una pérdida del comportamiento elástico del ventrículo izquierdo con el consiguiente desarrollo de disfunción diastólica del mismo.

El SRAA tiene un papel determinante en la HVI. La Angiotensina II actúa principalmente a través del receptor de Angiotensina de tipo 1 (AT1) en los miocitos induciendo hipertrofia e hiperplasia así como la regulación de la síntesis colágeno. Además activa la expresión de la citosina fibrógena TGF- β 1, induciendo de esta forma fibrosis perivascular e intersticial. La función específica del Receptor de la Angiotensina de tipo 2 (AT2) parecer ser la de modular sobre la masa ventricular izquierda.

La coexistencia de HTA y DM incrementa la prevalencia en la cantidad de aumento de la masa ventricular izquierda en gran parte mediatizado por una muy

elevada actividad del SRAA tisular en este contexto fisiopatológico. Además de la resistencia insulínica y la elevación de las concentraciones de esta se asocian a la aparición de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos²⁸.

La hipertrofia de ventrículo izquierdo se ha convertido en un parámetro fundamental para la evaluación de los pacientes hipertensos así como un fuerte predictor independiente de morbilidad cardiovascular. En los casos de hipertensión aumenta el riesgo de ictus, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en la población con hipertensión leve-moderada oscila del 20 al 50%²⁹.

1.1.3 ISQUEMIA MIOCÁRDICA.

El aumento de las demandas de oxígeno y una disminución del aporte del mismo conllevan un compromiso en la perfusión miocárdica. La HTA produce en el miocardio un aumento de la postcarga y de la tensión parietal, así como un incremento en el tamaño de los miocitos, todos ellos factores que contribuyen a que la demanda de oxígeno sea mayor de lo normal. Sin embargo, la disponibilidad miocárdica de oxígeno se encuentra disminuida. En primer lugar, porque las resistencias coronarias están aumentadas; en segundo lugar, porque la disfunción endotelial de los vasos coronarios se traduce en una disminución de la reserva coronaria; por último, porque el lecho microvascular intramiocárdico no se desarrolla en relación con el aumento de la masa miocárdica. La repercusión de la isquemia miocárdica en primer lugar afecta a la distensibilidad y más tarde a la capacidad contractil, de modo que se incrementará, inicialmente la presión telediastólica y posteriormente la fracción de eyección por último, según el grado de isquemia, puede presentarse angina, infarto agudo de miocardio y muerte súbita.

La HTA y la DM es uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis coronaria. Se ha demostrado que la presencia de HVI que se desarrolla en la HTA se asocia a alteraciones estructurales y funciones de las arterias grandes. Estas alteraciones son responsables, en gran parte, de la reducción de la reserva coronaria que se observa de forma constante en los pacientes con HVI. El proceso

aterosclerótico simultáneo de los vasos coronarios epicárdicos, las alteraciones estructurales y afectación de vasos coronarios pequeños limitan el aporte sanguíneo en una situación en la que hay más necesidad de oxígeno debido al aumento de la masa de tejido, comentado anteriormente, aunque se ha evidenciado una angiogénesis compensadora, esta es insuficiente³⁰. Cuando hay HVI, la disminución de la perfusión coronaria en las capas subendocárdicas puede dar lugar a necrosis de los miocitos y fibrosis reparadora³¹.

La reducción de la capacidad reguladora del flujo coronario es mayor durante el ejercicio, cuando aumenta la necesidad de oxígeno. De hecho, en situación de reposo la reducción de la reserva de flujo coronario puede no tener consecuencias importantes, pero durante el aumento de las necesidades de oxígeno inducidas por ejercicio puede tener una importancia desde el punto de vista clínico, produciendo manifestaciones clínicas y favoreciendo la progresión hacia la disfunción del Ventrículo Izquierdo (VI)

Pueden producirse alteraciones funcionales que deterioran aún más la respuesta vasodilatadora de la microcirculación coronaria. Se ha observado que las alteraciones funcionales relacionadas con la disfunción endotelial preceden a los cambios morfológicos de la pared vascular y pueden desencadenar la aparición de remodelado vascular.

1.1.4. DISFUNCIÓN SISTÓLICA.

En normotensos e hipertensos la función sistólica del VI parece depender de la poscarga miocárdica, como indica la relación lineal entre fracción de acortamiento del endocardio y tensión telesistólica. En la mayoría de los pacientes con hipertensión leve a moderada la función sistólica del VI está bien preservada. Estudios de finales de los ochenta y mediados de los 90 encontraron que una fracción de eyección mayor de normal en pacientes hipertensos con HVI leve, lo que posiblemente reflejaba el aumento de la contractilidad miocárdica³². De hecho la marcada HVI concéntrica en paciente con HTA grave mejora la contracción de la cavidad del VI al reducir la tensión parietal del mismo. Sin embargo estos hallazgos parecen contrastar con datos de

estudios experimentales que han demostrado un deterioro progresivo de la capacidad contráctil del músculo cardíaco durante el inicio gradual de la hipertensión. Esta discrepancia ha sido clarificada por la observación que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), medida en el endocardio, refleja la dinámica de la cavidad, pero puede no ofrecer una medida directa del acortamiento de las fibras miocárdicas. De hecho, las fibras circunferenciales responsables del acortamiento del eje corto del ventrículo izquierdo están localizadas en la porción media de las paredes ventriculares, entre dos capas longitudinales responsables del acortamiento del eje largo y la torsión. Datos experimentales han mostrado también que el acortamiento miocárdico en las capas subendocárdicas supera al que se ve en las capas externas (subepicárdicas) y que el efecto del engrosamiento no uniforme de la pared es mayor cuando hay hipertrofia cardíaca³³. La utilización de un índice más fisiológico de la mecánica de la porción media de la pared, relacionado con la tensión telesistólica circunferencial, ha mostrado que la función de la cavidad miocárdica con frecuencia se sobreestima en paciente hipertensos, particularmente cuando está aumentado el grosor parietal del VI. Varios estudios han demostrado que la función de la porción media de la pared del VI está reducida con frecuencia en paciente hipertensos³⁴. El subgrupo de pacientes con deterioro de la función de la porción media de la pared del ventrículo izquierdo tiene otras características asociadas a un perfil de riesgo cardiovascular elevado, como geometría concéntrica, elevación de la resistencia periférica y de la frecuencia cardíaca, sobrepeso y/u obesidad.

1.1.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA.

Durante muchos años la aparición de insuficiencia cardíaca se había atribuido a un deterioro progresivo de la función sistólica. Sin embargo se ha observado un elevado número de casos con semiología de insuficiencia cardíaca con una función sistólica de ventrículo izquierdo conservada. En los paciente hipertensos con HVI se han detectado alteraciones tanto en la relajación miocárdica como del llenado pasivo. Estos aspectos se han hecho más importantes debido al aumento de la población anciana en los países occidentales. Se puede observar disfunción diastólica en un mayor porcentaje de pacientes con HVI. La edad avanzada, la frecuencia cardíaca elevada y la obesidad puede reducir el llenado diastólico.

La relajación miocárdica refleja la evolución temporal y la magnitud de la disociación de los puentes cruzados después de la contracción sistólica. La carga que se impone al músculo, la reducción rápida del calcio citosólico hasta la concentración inicial y las alteraciones de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio pueden modificar de forma profunda la relajación miocárdica. Las alteraciones de la relajación miocárdica se pueden relacionar con la inhibición y la reducción de la concentración de proteínas de las bombas del retículo sarcoplásmico dependientes de ATP, lo que influye en la evolución temporal de las corrientes transitorias de calcio y la respuesta de frecuencia / fuerza. Además, el aumento de la actividad de la β -Miosina-ATPasa y los cambios de expresión y la fosforilización de las isoformas de las subunidades de la troponina representan otras adaptaciones moleculares que afectan a la relajación miocárdica. En pacientes hipertensos se ha observado con frecuencia aumento del tiempo de relajación isovolumétrica, debido a una relajación más lenta y tardía. Las técnicas invasivas, mediante cateterismo cardíaco y medición simultánea de presión y volumen, son el patrón de referencia para evaluar la función diastólica ventricular izquierda, con mediciones de velocidad de la relajación, la velocidad y secuencia cronológica del llenado diastólico y la rigidez miocárdica, sin embargo es evidente que no son prácticas para la evaluación diagnóstica de rutina, que es importante en la gran población hipertensa.

La dinámica de llenado pasivo depende también de alteraciones de las propiedades de deformación pasiva del miocardio, relacionadas no sólo con el espesor parietal, sino también, lo que es más importante, su composición. El aumento del tejido colágeno en la matriz extracelular está favorecido por la estimulación del SRAA tal y como se explica más adelante en este trabajo. La isquemia subendocárdica, que se ve típicamente en paciente con HVI, incluso con arterias epicárdicas normales, puede reducir el llenado diastólico. Por el contrario, como la mayor parte del flujo coronario se produce durante la diástole, las alteraciones de la relajación o de la distensibilidad miocárdica pueden afectar al aporte sanguíneo. Se puede observar alteraciones diastólicas en fase precoces de la evolución natural de la HTA.

La evolución de la función diastólica del VI en paciente asintomáticos con HTA ha sido posible gracias a la utilización generalizada de la ecocardiografía, primero con las mediciones de los registros en Modo M y posteriormente con la evaluación de las

velocidades de flujo transmitral mediante Doppler y Doppler tisular a nivel de anillo Mitral. La determinación de estos parámetros ecocardiográficos se exponen en apartados siguientes.

1.1.6. ARRITMIAS CARDÍACAS.

1.1.6.1. Arritmias Ventriculares.

El espectro clínico de la cardiopatía hipertensiva varía desde reducción de la reserva coronaria, disminución de la función de llenado y de bombeo y remodelado ventricular, hasta arritmias ventriculares, como actividad ectópica ventricular y fibrilación auricular. Ya en 1984 Messerli encontró que los paciente hipertensos con HVI tienen una prevalencia significativamente mayor de extrasístoles ventriculares y de arritmias ventriculares complejas que los pacientes sin HVI y que las personas normotensas³⁵. Hallazgo más tarde confirmado en poblaciones más extensas³⁶. Por tanto, la presencia de criterios de HVI en el electrocardiograma se asocian a mayor riesgo de muerte súbita. En la cohorte de Framingham se observó que en los pacientes con HVI la presencia de arritmias ventriculares sintomáticas se asociaba a un aumento de la mortalidad de casi el doble³⁷. Los pacientes hipertensos con HVI también tienen mas arritmias ventriculares durante el intervalo desde las 6 de la mañana hasta el mediodía, intervalo en el que la muerte súbita es más frecuente. Esta observación y la presencia de aumento de la vulnerabilidad ventricular detectada mediante diferentes técnicas (potenciales tardíos, descenso del segmento ST en registros Doppler, estimulación ventricular programada, cambios del umbral de fibrilación) confirman la asociación entre la actividad ectópica ventricular y la muerte súbita cardíaca en pacientes hipertensos.

Sin embargo, aún se debe determinar el mecanismo mediante el cual la HVI da lugar a un aumento de la arritmogenia y, último término, a un aumento de dicha mortalidad. Los posibles mecanismos son isquemia subendocárdica, hipertrofia cardíaca, la PA elevada en sí misma, un patrón de hipertrofia irregular, fibrosis dentro del miocardio (tanto intersticial como perivascular), y la propia hipertrofia de los miocitos cardíacos. Además, la actividad excesiva del Sistema Nervioso Simpático y del SRAA ejerce de forma directa o indirecta efectos arritmógenos. Sin embargo todavía no se ha demostrado si los pacientes con mayor grado de inestabilidad eléctrica tienen mayor probabilidad de tener mayor riesgo de muerte súbita. En si

misma la HVI se asocia arritmias ventriculares y por lo tanto la normalización de la masa ventricular izquierda conllevaría una reducción de las mismas. El bloqueo del SRAA que conlleva una reducción marcada de la HVI, al mismo tiempo, y también una marcada reducción de la actividad ectópica ventricular³⁸. Por otro lado es importante los efecto proarritmogénicos de los diuréticos dada su modificación de los electrolitos intracelulares³⁹.

1.1.6.2. Fibrilación Auricular.

Datos clásicos del estudio de Framingham también aportan datos de la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con enfermedad cardiovascular hipertensiva en comparación con los controles, tanto en varones como en mujeres⁴⁰. De entre los diferentes factores de riesgo cardiovascular, se encontró que la HVI era mejor factor predictivo de fibrilación auricular que el tabaquismo, la HTA y la DM. Estudios posteriores demostraron que tanto el diámetro de la cavidad auricular izquierda como la masa ventricular izquierda predecían independientemente la aparición de fibrilación auricular. Por lo tanto, la cardiopatía hipertensiva es el factor de riesgo independiente más prevalente y potencialmente modificable de la aparición de fibrilación auricular y sus complicaciones como la tromboembolia.

En consecuencia, el control de la PA puede ser una estrategia oportuna de uso habitual para la prevención de la fibrilación auricular. Si coexiste HVI, el tratamiento debe dirigirse no sólo a controlar la PA, sino también a reducir la HVI. Inicialmente se puede considerar que los β -bloqueantes son el tratamiento de primera línea para mantener el ritmo sinusal en pacientes con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiopatía hipertensiva. Sin embargo, en paciente hipertensos con HVI diagnosticada mediante ECG (Estudio LIFE) el tratamiento con ARaII, concretamente Losartan, fue más eficaz que el tratamiento con β -bloqueantes (Atenolol) en la reducción de la aparición de fibrilación auricular y de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares asociadas. De acuerdo con el estudio VALUE, en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado el tratamiento con un ARaII (Valsartan) previno el nuevo inicio de fibrilación auricular en mayor medida que el tratamiento con calcioantagonistas (amlodipino)⁴¹. Otro dato a tener en cuenta que al combinación de ARaII (Irbesartan) con amiodarona permite mantener el ritmo sinusal mejor que el tratamiento con amiodarona sola⁴². Eso sí, destacar que no hay datos sólidos que

indiquen que el tratamiento con IECAS por sí solos reduce la incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición en paciente hipertensos. En cambio los estudios LIFE y VALUE⁴¹ muestran beneficio a favor del uso de ARAll incluso después de ajustar por PA y la HVI durante el tratamiento. Esto indica que aparte del control de la PA y la reducción eficaz de la HVI, otros factores podrían tener importancia patogénica, ya que se ha encontrado que el bloqueo del SRAA previene la dilatación auricular izquierda, la fibrosis auricular, retrasa la velocidad de conducción y ejerce efectos antiarritmogénicos directos. Además hay datos acerca de que la inflamación de la auricular izquierda tiene importancia en el desarrollo de fibrilación auricular y que fármacos con actividad anti-inflamatoria como los ARAll y las estatinas, previene este proceso⁴³.

1.2. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA. SISTÉMICO Y TISULAR.

1.2.1. INTRODUCCIÓN.

Clásicamente se atribuía al SRAA endocrino o circulante un importante papel en la regulación de la presión arterial a través de la liberación de Angiotensina II y el equilibrio hidrosalino, a través de la liberación de aldosterona. Por lo que este sistema actuaría como un mecanismo de defensa que se activaría en respuesta a una hipotensión hipovolémica. Cuando la presión arterial disminuye como resultado de la restricción de Na⁺ o de hipovolemia, las células yuxtaglomerulares del riñón sintetizan una enzima, la renina, que se libera a la sangre circulante. La Renina rompe el enlace existente entre Leu10 y Val11 del angiotensinógeno, una glucoproteína β 2 plasmática de 453 aminoácidos (55-61 kDa), sintetizada en el hígado, produciendo un decapeptido inactivo, la Angiotensina I (A-I); ésta sufre la acción de la **Enzima de conversión de angiotensina** (ECA), que hidroliza el dipéptido terminal His9-Leu10 de la Angiotensina I y la convierte en un octapéptido activo, la Angiotensina-II, que después puede generar Angiotensina III [A(2-8)] y Angiotensina V [A(3-8)]. Estas angiotensinas estimulan los receptores AT1 y AT4 y producen una respuesta vasoconstrictora arteriovenosa (que incrementa las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial), cambios en la función glomerular y tubular renal así como un

aumento en la liberación de aldosterona, efectos que producen una retención renal de Na⁺ y agua, con lo que aumenta aún más la presión arterial. Estas acciones permiten restaurar la volemia y la presión arterial. A su vez, la propia Angiotensina-II estimula los receptores AT1 en las células yuxtaglomerulares y produce una inhibición de la síntesis y la liberación de renina a este nivel, con lo que se regula la activación del SRAA.

Actualmente se reconoce que el SRAA es un sistema vasoactivo que actúa tanto a nivel endocrino como a nivel paracrino⁴⁴. Se ha demostrado la presencia de SRAA tisulares en el corazón, vasos sanguíneos, hígado, páncreas, ovario, útero, cerebro, retina ocular, tejido adiposo, sistemas reproductivo y digestivo, etc., aparte de la consabida y clásica presencia en el tejido renal. Además se han descubierto distintos receptores de Angiotensina y de vías de señalización, así como nuevos tipos de angiotensinas. Como principal ejemplo, en el riñón se encuentran todos los componentes del SRAA, incluyendo el Angiotensinógeno, la renina, la ECA, y los receptores de Angiotensina II AT1 y AT2, y los de Ang-(1-7). La presencia de Angiotensinógeno, renina y ECA es fundamental para la formación local de Angiotensina II, *independientemente de la Angiotensina II circulante*. La tesis prevalente en la actualidad es que esos sistemas locales poseen casi completa autonomía, y que desarrollan acciones hemodinámicas y funciones como regulación del crecimiento, diferenciación y apoptosis celular, generación de especies reactivas de oxígeno, participación en inflamación, fibrosis y secreciones hormonales. Sus acciones serán detalladas más adelante.

La activación crónica del SRAA, tanto circulante como tisular (que actúa como un sistema paracrino o autocrino), produce la síntesis de Angiotensina-II que, actuando sobre los receptores AT1 y AT2 en las células diana, incrementa las resistencias vasculares (sistémicas, pulmonares y coronarias), aumenta el estrés oxidativo, estimula la liberación de mediadores vasoconstrictores y mitogénicos (aldosterona, catecolaminas, vasopresina, endotelina 1 y de citocinas, produce disfunción endotelial, efectos proliferativos (hipertrofia e hiperplasia celular, fibrosis) implicados en el remodelado cardiovascular y respuestas proinflamatorias y protrombóticas. Todas estas acciones conducen a un aumento permanente de la PA y la aparición de alteraciones en la estructura y función cardiovascular y renal, que se traducen en lesiones en los órganos diana (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y renal, ictus, nefropatías, arteriosclerosis) y aumentan la mortalidad cardiovascular y

renal.

En el tejido cardíaco se ha encontrado expresión de genes de todos los componentes del SRAA, incluyendo el ARN mensajero (ARNm) del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). El miocardio y otros tejidos contienen y sintetizan componentes del sistema actuando la Angiotensina II producida localmente como regulador.

Los niveles del mensajero del ARN (ARNm) de renina en los miocitos son el 1% de los niveles producidos por el riñón. La concentración de angiotensinógeno en los miocitos ventriculares es el 4% de la existente en el plasma⁴⁵. La ECA se encuentra en las células endoteliales parenquimatosas. En el corazón hay mayores concentraciones en las aurículas que en los ventrículos, y mayores en la aurícula derecha que en la izquierda⁴⁶. El tejido de conducción contiene poca cantidad de ECA. En el endotelio y en los fibroblastos predomina la expresión de ECA.

1.2.2. BREVE HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.

El SRAA es uno de los sistemas hormonales más antiguos descubiertos. Los primeros datos científicos en relación con este sistema, el SRAA, se remontan a 1897 cuando Robert Tigstedt y Per Bergman comenzaron sus trabajos practicando inyecciones y perfusiones intravenosas de extractos renales en animales de experimentación. Por aquel entonces el riñón pasó de ser conceptuado como un simple órgano excretor a un órgano vasculoendocrino de mayor complejidad y con una función en el mantenimiento del «equilibrio del medio interno: homeostasis. En 1898 publicaron la respuesta presora arterial producida en el animal por la inyección de extractos de tejido renal⁴⁷. A la sustancia, no dializable y termosensible, la identificaron como proteína y la llamaron **Renina**. Lo curioso fue que este hallazgo fue intrascendente y tuvieron que pasar más de 35 años para nuevamente despertar interés. Esto sucede a partir del conocimiento de la relación entre la isquemia renal y la hipertensión, mostrada primero en 1927 con la publicación del Dr. Loechst⁴⁸ en 1927, que indujo experimentalmente inflamación toxico-isquémica renal y la

hipertensión sistémica consiguiente. Y de forma más elegante y concluyente en 1933, mediante las experiencias del Dr. Goldblatt⁴⁹, con isquemia renal provocada con *clips* de las arterias renales en perros. La isquemia renal inducida era unilateral con riñón contralateral indemne o extirpado, o bilateral con *clips* en ambos riñones. Asociando o no en todos los modelos inducción de un “déficit asociado” de la función excretora mediante abocamiento de uréteres a cava. No solamente demostró la hipertensión persistente mediante isquemia renal en perros, sino en otros mamíferos, como argumento de que el hallazgo no se relacionaba con la especie. Asimismo demostró que, si durante el experimento no se afectaba «la función excretora renal», era difícil evidenciar lesiones arteriales en poco tiempo. Pero si, además de isquemia, se inducía incapacidad de la función excretora, se producían ateromas, arteriosclerosis y arteriolonecrosis, como ocurre en la enfermedad maligna hipertensiva del humano. Estableció la relación de la hipertensión acelerada o maligna y el deterioro renal y vascular⁵⁰.

La relación isquemia renal-renina-hipertensión condujo a intentos de purificación y medición de renina, simultáneos a los trabajos de Goldblatt. La confirmación de que la renina era liberada por el riñón a la circulación por las venas renales fue demostrada y publicada en español en 1938 por Bernardo Houssay⁵¹ en Argentina, aunque su hallazgo no tuvo la difusión que mereció. Once años más tarde, Peart lo reconfirmaba. El efecto hipertensivo del “riñón Goldblatt” se debe a la secreción de renina a la sangre venosa por el riñón hipoperfundido. Continuó la investigación en busca de métodos de su medición y, desconociendo la naturaleza, la estructura molecular y la forma de actuar, la renina sólo era medible mediante el efecto presor que en el animal testigo podía producir una muestra problema que la contuviera; es decir, su actividad presora, o lo que Page y cols. y otros definieron como “*effective renin activity*”. Previamente, en 1940, el grupo de Page⁵² y el de Braun-Menéndez⁵³ ya habían propuesto que la proteína denominada renina podría ser una enzima, por el hecho de que inyectarla en el animal de experimentación no producía de forma inmediata la elevación

tensional, sino tras un periodo de latencia, y la duración de su acción era relativamente mantenida. Entonces esta proteína debería actuar sobre un sustrato que casi carecía de tiempo de latencia y tenía menos duración y más potencia. Un consenso internacional propuesto por el propio Braun-Menéndez decidió denominarla **Angiotensina**. En 1951 el grupo investigador liderado por Skeggs⁵⁴ aisló la angiotensina de la sangre dializada del perro con riñón isquémico. Tres años después, ese mismo grupo descubrió, diferenció y aisló las dos angiotensinas⁵⁵, tras observar la

diferente e inversa concentración que se producía en el medio de incubación de dos sustancias peptídicas que se comportaban como angiotensinas presoras: disminuía la de una y aparecía y aumentaba la de otra. Por ello dedujeron que en dicho medio «debería haber una enzima conversora que transforme la una en otra». Así detectaron y posteriormente aislaron por primera vez (en 1955-1956) la enzima de conversión de angiotensina⁵⁶. Se pudo establecer la comparación de ambas angiotensinas, tras ser diferenciadas y establecer las secuencias de aminoácidos de ambas. Fueron purificadas y sintetizadas en el mismo año por el grupo de Skeggs. Asimismo aislaron un gran polipéptido que se comportaba como sustrato de la renina (angiotensinógeno)⁵⁷, sin el que no era posible generar angiotensinas in vitro o in vivo. Lo sintetizaron inicialmente como tetradecapéptido: el angiotensinógeno₃₆. Skeggs y su grupo cerraron el “sistema básico” completo renina-sustrato-angiotensina I-enzima de conversión de angiotensina-angiotensina II-aldosterona⁵⁸.

Hoy conocemos que el SRAA representa una cascada de reacciones enzimáticas donde la molécula precursora de la Angiotensina II es el *Angiotensionógeno* sobre el que actúa la renina para producir la *Angiotensina I*, que posteriormente es escindida por una metaloproteínasa ligada a la membrana denominada *Enzima de conversión de la Angiotensina (ECA)* para dar finalmente la principal hormona efectora del sistema que es la Angiotensina II.

1.2.3. COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

La actividad del SRAA es consecuencia de una sucesión de transformaciones de distintas proteínas que obtienen formación de efectores biológicos: las Angiotensinas. Comienza por la acción de una enzima, **Renina**, que actúa sobre un sustrato, el **Angiotensinógeno**. transformándolo en **Angiotensina I**. Esta, a su vez, es transformada por la llamada Enzima de Conversión (ECA) en **Angiotensina II**. La Angiotensina II tiene 2 receptores, AT1 y AT2, de acciones opuestas.

1.2.3.1. Angiotensinógeno, renina y prorrenina.

El primer componente de la cascada es el Angiotensinógeno, proteína plasmática α_2 glicosilada con un peso molecular de 55 a 65 KDa. El gen de esta molécula se haya localizado en el cromosoma 1q42-3. El Angiotensinógeno está constituido por 452 aminoácidos, la Renina escinde los 10 primeros produciendo Angiotensina I. Existen evidencias de que una variante del gen del angiotensinógeno se asocia a niveles plasmáticos elevados del mismo y al desarrollo de hipertensión arterial⁵⁹.

El gen que codifica la preproteína precursora de la Renina, proteína de 340 aminoácidos y masa de 37 KDa (ref 6,115) , se localiza en el cromosoma 1q32. Esta es liberada fundamentalmente por el aparato yuxtaglomerular del riñón. La secreción de la renina *está estrictamente controlada porque se trata del paso limitante en frecuencia de la cascada enzimática* que lleva a la síntesis del efector final: Angiotensina II. Esto significa que la tasa de escisión de Angiotensinógeno viene establecida por la *cantidad y actividad* de la Renina y no por la cantidad de Angiotensinógeno, del que siempre hay una disponibilidad abundante en el plasma.

La Renina tiene como antecesor una forma inactiva, la **Prorrenina** . La secuencia comienza por la producción de Prorrenina en el Retículo Sarcoplásmico de las células yuxtaglomerulares renales para luego alojarse en las cisternas de Golgi, después de haber sido sintetizada como un zimógeno inactivo. La Prorrenina puede ser excretada o convertida en renina (aproximadamente el 25% de la Prorrenina se transforma en renina). En condiciones normales la Prorrenina no es catalíticamente activa, dada la presencia en su estructura de un prosegmento de 43 aa ubicado en el extremo N-terminal, que recubre y obstruye la hendidura donde está la zona a ser catalizada, impidiendo el contacto de esta con el Angiotensinógeno. La Prorrenina puede activarse por dos mecanismos: proteolítico y no proteolítico; el proteolítico se produce solamente en las células yuxtaglomerulares renales, y es un proceso irreversible de escisión del prosegmento producido por agentes endógenos (catepsina B y diversas serinproteasas); el mecanismo no proteolítico (puede ser bajo pH [=3,3] o frío [4°C]), es un proceso reversible, tanto cuando la Prorrenina esté libre o cuando esté unida a su receptor (que no afecta su plena capacidad enzimática). La forma no proteolítica es la que interviene en la síntesis de Angiotensina, asociada a un aumento en la activación del SRAA tisular.

La producción de Renina está en su mayor parte limitada al riñón, siendo

estimulada por:

- 1) Disminución de la señal de estiramiento de los barorreceptores de la arteriola aferente del glomérulo renal, consecutiva al menor flujo.
- 2) La disminución de la concentración de ClNa plasmático (sensada por la mácula densa, que es parte del aparato yuxtaglomerular renal)
- 3) Estímulos simpáticos (estimulación 1-adrenérgica de las células yuxtaglomerulares renales).
- 4) Factores locales como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina, y el

NO.

- 5) El AMPc es mediador de la estimulación de la expresión de Renina por las catecolaminas, de la actividad simpática, y de las prostaglandinas.
- 6) El CREB (cAMP response element) actúa como mediador del señalamiento del AMPc al gen de Renina⁶⁰) disminución de la señal de retroalimentación negativa que envía la Angiotensina II.

Son inhibidores de la expresión de Renina la Angiotensina II y la Endotelina, por medio del incremento de la concentración citosólica de Ca^{2+} , o por activación de la Protein Kinasa C (PKC). La vitamina D3 es inhibidora de la expresión de renina. Otros potentes inhibidores de la producción de renina son las citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β), que así participan en la fisiopatología de la hipotensión arterial y hasta del shock séptico de algunos procesos infecciosos graves⁶¹. El único sitio conocido de producción de renina son las células yuxtaglomerulares renales, mientras que la Prorenina es producida en el riñón, las suprarrenales, los ovarios, los testículos, la placenta y la retina. Hay evidencias actuales de una fuerte asociación del SRAA con los NHRs (*Nuclear Hormone Receptors*)⁶², que integran una familia de factores de transcripción involucrados en múltiples funciones celulares, incluyendo hormonas, xenobióticos, prostaglandinas, ácidos grasos y derivados del colesterol, que intervienen en el metabolismo glucídico y lipídico. Distintos NHRs regulan la producción de Renina al interactuar con elementos específicos del promotor de la misma, como por ejemplo el Receptor X Hepático- α , importante modulador del metabolismo de lípidos y glucosa, de inflamación y de inmunidad, que se expresa en el hígado, intestino, corazón, riñón y suprarrenales.

El Receptor X Hepático- α parece jugar un importante papel en la producción de renina, a través de un promotor llamado CNRE (*cAMP negative response element*). Receptor X Hepático- α es una proteína ligante del CNRE que regula la expresión del ARN mensajero de la renina, necesaria para la respuesta de las células

yuxtaglomerulares renales. El receptor de vitamina D es un Receptor X hepático que actúa como regulador negativo de la transcripción de renina. Los receptores de hormona tiroidea inducen la transcripción y secreción de renina (dosis dependiente): en el hipotiroidismo hay disminución de los niveles de Angiotensinógeno.

Los receptores de peroxisomas proliferadores activados (*peroxisome proliferator activated receptor=PPAR*) tienen dos isoformas α y γ , Los PPAR- α estimulan la producción de renina mientras que los PPAR- γ la inhibirían; el agonista de PPAR- γ pioglitazona, reduce los niveles plasmáticos de renina en humanos.

Otras hormonas como la progesterona, estradiol, testosterona y aldosterona afectan los niveles de renina. La placenta libera Prorenina.

Hay expresión de Renina en un cierto número de tejidos extrarrenales, formando parte de los SRAA tisulares locales con efectos autocrinos o paracrinos.

En el corazón y grandes arterias la Renina proviene del plasma, y ejerce una acción paracrina⁶⁰. Se ha dicho que la Renina se sintetiza en las células yuxtaglomerulares, pero debe señalarse que el 25% de la Renina sintetizada se ubica en los gránulos secretorios, mientras que el 75% es secretada como Prorenina, o sea que la proforma representa aproximadamente el 80-90 % de la renina total circulante.

La Prorenina, a través de receptores tisulares de Renina, lleva a activación proteolítica así como a generación local de Angiotensina I y de segundos mensajeros, como AMPc y GMPc.

La Prorenina circula en el plasma en concentraciones hasta cien veces superiores a las de renina, y está presente en anéfricos, por lo que se supone es de origen extrarrenal. **Se encuentra particularmente elevada en diabéticos con complicaciones microvasculares.**

Tiene una baja actividad intrínseca de menos del 3% de la actividad de la Renina completamente activada y es probable que sea la responsable de la producción de Angiotensina local.

En tejidos que no expresan el gen de Renina, como el corazón y la pared vascular, la generación de Renina depende de la captación de la Prorenina/renina

circulante, por lo cual se hace necesaria la presencia de un mecanismo mediado por receptor. Hay un receptor manosa-6-fosfato/IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), que probablemente sea usado como clearance, y otro receptor (pro)renina (PR-R) que sería el captador tisular de la Prorenina /renina circulante.

Se explica así como el supuesto inactivo precursor de Renina, la Prorenina, gana actividad generadora de Angiotensina I a través de ligarse al PR-R, sin ir a escisión proteolítica.

Los animales con sobreexpresión de PR-R humano presentan aumento de la PA y de la concentración plasmática de aldosterona, y desarrollan proteinuria y glomerulosclerosis asociadas a un aumento en la expresión renal de MAPKs (*Mitogen Activated Protein Kinases*) y TFG- β 1 (*Transforming Growth Factor β 1*).

Con respecto a la producción de Renina por el riñón, ya ha sido dicho que el AMPc es el principal estimulador de su liberación. La activación de los receptores b-adrenérgicos renales, vía aumento de la actividad de la adenilciclase, estimula la secreción de Renina; también son estimuladores de la producción de renina la prostaciclina (PGI₂), la prostaglandina E, la adrenomedulina y el CGRP (*calcitonin gene-related peptide*).

La Angiotensina II ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de Renina y estimula al Sistema Nervioso Simpático a través de diferentes núcleos ubicados en el hipotálamo y el bulbo, la médula espinal, los ganglios simpáticos, y las terminaciones nerviosas; además inhibe la función barorrefleja.

Su actividad a nivel central genera efectos sobre el volumen minuto y la PA. En los controles sobre el SRAA del Sistema Nervioso Central están involucrados núcleos nerviosos claves, tales como el Núcleo Paraventricular (NPV) del hipotálamo (regulador de la producción de glucocorticoides y de vasopresina), la RVLM - que es la región rostroventrolateral del bulbo (en inglés Medulla Oblongata = bulbo raquídeo), que regula la PA y recibe señales que luego de ser integradas son transmitidas al Sistema Nervioso Simpático preganglionar de la columna intermediolateral de la médula espinal (modulación del Sistema Nervioso Simpático, la PA y los lechos vasculares) y el Núcleo del Tracto Solitario (NTS), que se ocupa entre otras funciones de los barorreflejos.

Estas regulaciones sugieren que la HTA neurogénica es el resultado de impulsos provenientes del cerebro; además la Angiotensina II modula la ingesta de H₂O y Na⁺ por medio de receptores AT1 ubicados en los órganos circunventriculares como el subfornical y el organum vasculosum de la lámina terminalis, aparte de que la expresión de los AT1 está marcadamente aumentada en el bulbo y en el NTS. Aparentemente los altos niveles de Angiotensina II provocan regulación hacia arriba de sus receptores; son efectos importantes su vinculación con la generación de ROS (*Reactive Oxygen Species*) y la facilitación de la transmisión simpática. Se ha demostrado sobreproducción de ROS en la zona RVLM en conejos con insuficiencia cardíaca, así como disminución en esa zona de presencia de barredores de radicales libres. como la superóxido dismutasa (SOD).

1.2.3.2. La Enzima de conversión de la Angiotensina (ECA)

Desde hace muchos años se conoce que el decapeptido Angiotensina II es convertido en el octapéptido Angiotensina II por la ECA el gen de esta proteína está localizado en el cromosoma 17q23 y produce una proteína de 150 KDa. Es una ectoenzima metalo-proteinasa de zinc dipeptidil carboxi-peptidasa (Quininas II) que escinde el dipéptido histidina-leucina de la terminal carboxilo (Asp-Arg-Val-Tir-IsoHis-Prol-Fen-His-Leu) formando el octapéptido Angiotensina II, y que al mismo tiempo la ECA inactiva a la bradiquinina (BK), por lo que es también llamada Kininas II.

La ECA también degrada la Sustancia P, y al péptido hemorregulador N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, que es un sustrato natural y específico para el sitio catalítico terminal-amino en los seres humanos, ubicado en la membrana de las células endoteliales parenquimatosas y también inflamatorias.

Presenta tres isoformas⁶³:

1. ECA somática, que se encuentra en su mayor cantidad en el endotelio de arterias pulmonares; pero también en otros tipos de células endoteliales, algunas células musculares lisas vasculares, monocitos, linfocitos T y adipocitos
2. ECA plasmática o soluble.
3. ECA germinal o testicular. La primera de esas isoformas es la productora principal de Ang II y está presente en las válvulas cardíacas, arterias coronarias, aorta,

endotelio pulmonar, endocardio y epicardio, en especial, pero también en el cerebro, corteza suprarrenal, intestino y fibroblastos. La expresión de ECA predomina en células endoteliales y fibroblastos.

Es muy importante señalar que la activación de la ECA y por ende producción de Angiotensina II, tiene fuerte dependencia de la función endotelial, cuyas acciones principales se vinculan con la regulación de la vasomoción, y con efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, y antiproliferativos, etc., que contribuyen grandemente al mantenimiento de la homeostasis circulatoria. Menos del 10% de la ECA existente circula en el plasma, o sea que su acción es fundamentalmente tisular .

La Angiotensina II y la ECA desempeñan un importante papel, usando la vía receptor AT1/ MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*)/NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido) oxidasa, en el remodelamiento vascular luego de injuria, en la restenosis, en la hipertensión arterial, en la insuficiencia cardíaca, en la aterosclerosis y en la formación de aneurisma de aorta abdominal.

La disfunción endotelial produce perturbación en la regulación vasomotora, en el crecimiento celular, en el estado inflamatorio de la pared vascular, en la activación de la ECA tisular, y además aumento de la producción local de Angiotensina II y degradación de Bradiquinina, todos ellos factores que perturban profundamente la homeostasis circulatoria. La ECA soluble o plasmática se produce fundamentalmente en el endotelio, aunque en algunas enfermedades puede encontrarse en distintos fluidos biológicos. Se ha señalado que los niveles aumentados de ECA soluble representan un factor de riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio.

En 1990 se reconoció una variación de la estructura del gen de la ECA que consistía en la inserción (I) o delección (D) de un fragmento de 250 pares de bases de ADN localizado en el intrón 16 (ref 8,115). Esto es el denominado “*polimorfismo ECA I/D*”. Los niveles plasmáticos y la concentración de ECA en los tejidos, y por lo tanto al concentración de Angiotensina II, es de 1.5 a 3 veces superior en los sujetos con un genotipo DD comparado con aquellos con un genotipo II. Los pacientes DI presentan valores intermedios⁶⁴.

El genotipo DD ha sido asociado con una gran variedad de efectos adversos cardiovasculares. Entre los que incluyen un mayor remodelado y

dilatación progresiva ventricular tras un Infarto Agudo de Miocardio⁶⁵ y mayor HVI en HTA⁶⁶.

Se ha comprobado que la Angiotensina II y la ECA desempeñan un importante papel en el remodelamiento vascular que se produce cuando hay injuria, reestenosis, HTA, aterosclerosis y formación de aneurisma. Ese rol está mediado por el receptor AT1, usando como vías la MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) y la NADPH oxidasa.

El remodelado vascular que lleva a la formación de aneurisma es contrarrestado por la inhibición de la ECA, razón por la cual se estima que el metabolismo de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) está involucrado. Aún no se conoce bien cuál es la participación de la ECA-2 en el remodelamiento vascular aunque si se ha visto asociación con los cambios vasculares que acompañan a la HTA y a la aterosclerosis.

Hay importantes niveles de ECA en el lecho capilar de los pulmones, y bajos en los miocitos, que aumentan en caso de hipertrofia cardíaca. Es probable que el estrés los aumente. Los miocitos activados por el estiramiento pueden producir ECA⁶⁷. La enzima así formada es transportada a los macrófagos, que la trasladan al intersticio. El 80% de la Angiotensina I local se forma a través de la acción de la Renina sobre el Angiotensinógeno tisular. Los mismos fibroblastos producen Angiotensina II y generan fibrosis miocárdica a través del SRAA local que produce proliferación de fibroblastos y desarrollo de fibrosis.

1.2.3.3. Enzima convertidora de Angiotensina-2 (ECA-2).

La ECA-2 convierte a la Angiotensina II en **Angiotensina 1-9** (nonapéptido), que no posee acciones vasculares, pero puede ser convertida en **Angiotensina (1-7)** (heptapéptido), que es vasodilatadora. El sustrato que prefiere la ECA-2 es la Angiotensina II, sobre la cual ejerce su actividad catalítica, 400 veces mayor que la que actúa sobre la Angiotensina I, y lleva a la formación de Angiotensina (1-7) en la mayoría de los tejidos.

La actividad enzimática de ECA-2 es muy baja, por la presencia de un inhibidor endógeno. ECA-2 forma Angiotensina (1-7), por hidrólisis de Angiotensina II, y Angiotensina (1-9) por hidrólisis de Angiotensina I (esta última reacción varios cientos de veces más lenta que la hidrólisis de Angiotensina II). La Angiotensina-(1-7) puede convertirse en Angiotensina (1-5) por medio de la ECA, mientras que la ECA puede convertir a la Angiotensina (1-9) en Angiotensina (1-7). En el corazón humano los principales productos de la degradación de Angiotensina I son la Angiotensina-(1-7) y la Angiotensina II.

La ECA-2 no actúa sobre la Bradiquinina y no es inhabilitada por los Inhibidores de la Enzima de Conversión (IECA). Se supone que la ECA-2 contrabalancea los efectos de la ECA al prevenir la acumulación de Angiotensina II en tejidos donde ambas enzimas son expresadas. Surge de allí que la producción de Angiotensina (1-7) protege al miocardio de las consecuencias de la isquemia, al disminuir los efectos dañinos de la Angiotensina II. La sobreexpresión de ACE-2 se asocia con aumento de la presencia de componentes antihipertensivos tales como Angiotensina (1-7) y su receptor *Mas*, y el receptor AT2 que llevan a disminución de la PA y a menor respuesta a la infusión de Angiotensina II. Es probable que el efecto hipotensor se deba más a la disminución de Angiotensina II que a la mayor producción de Angiotensina (1-7). La ECA-2 se localiza en las células endoteliales y células musculares lisas de los vasos intramiocárdicos.

La ECA-2 tiene efectos directos sobre la función cardíaca: encontraron que la ablación del gen de ECA-2 en el ratón produce en el corazón adelgazamiento de la pared muscular y marcada reducción de la contractilidad, similar a la observable en el aturdimiento cardíaco. Se ha planteado la hipótesis de que la falta de ECA-2 facilitaría los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo (EOx), medidos por la Angiotensina II, NADPH, anión superóxido y peroxinitrito⁶⁸. En aortas de ratas carentes de ECA-2 se ha observado aumento de las citoquinas proinflamatorias MCP-1, IL-1b, IL-6, pero no de TNF-α. La Angiotensina II estimula a la proteína ligada a la actina llamada profilina-1, que activa directamente las vías de señalamiento Akt/ERK, importantes contribuyentes del desacoplamiento de la eNOs (causante de producción de ROS y por ellos de peroxinitrito). El déficit de ECA-2 genera aumento de profilina-1, de actividad de la NADPH, de producción de superóxido y de peroxinitrito, todo ello vinculado con aumento de la fosforilación de Akt, eNOs y ERK-1.

Se ha encontrado que tanto la ECA como la ECA-2 están sobreexpresadas en los tejidos cardíacos y renales de animales con Insuficiencia cardíaca, comparados con controles sin insuficiencia cardíaca, lo que permite suponer que el aumento de la benefactora ECA-2 en la insuficiencia cardíaca sirve como un mecanismo compensatorio de la actividad dañosa de la ECA. Ha surgido la hipótesis de que la falta de ECA-2 facilitaría el proceso inflamatorio y el EOX, mediados por la Angiotensina II y el peroxinitrito.

Habría un disbalance entre ECA y ECA-2 en pacientes hipertensos. La Angiotensina II regula hacia arriba a la ECA y hacia abajo a la ECA-2, en especial en presencia de nefropatía. Cuando se inhibe la ECA-2 aparece regulación hacia arriba de la ECA y activación de ERK1/2 y p38 MAPK. Habría una alteración del balance ECA/ECA-2 en la HTA, favorecedora del aumento de la generación de Angiotensina II (regulación hacia arriba de ECA), y de la disminución de la degradación de Angiotensina II (regulación hacia abajo de ECA-2).

El heptapéptido Ang 1-7 es un componente biológico activo del SRAA que posee un receptor específico denominado **mas** que media varias acciones que incluyen la inhibición del crecimiento de las células vasculares, la inhibición de la ATPasa Na-K tubular renal, facilitando así la natriuresis y diuresis, la protección de la lesión por isquemia/reperfusión, características antiarrítmicas, inhibición del estrés oxidativo y antiinflamación. La Angiotensina 1-7 a concentraciones farmacológicas y suprafarmacológicas puede unirse al Receptor AT1 y también al AT2.

1.2.3.4. Vías alternativas de formación de Angiotensina II.

Son importantes las vías alternativas de transformación de la Angiotensina I en Angiotensina II - en las que no se requiere presencia de la ECA o ECA-2 - constituidas por enzimas, como la quimasa, tonina, catepsina G, CAGE (*Chymostatin-sensitive Ang II Generating Enzyme*) y Activador Tisular del Plasminógeno⁶⁹. La distinta distribución celular y regional en el corazón y vasos sanguíneos de estas enzimas indica que desempeñan funciones diferentes, como por ejemplo la formación de Angiotensina II en ausencia de ECA en corazones isquémicos o hipóxicos.

La Quimasa es una serina proteinasa presente en los gránulos secretorios de las células cebadas que ha sido detectada en el líquido intersticial de miocardio

ventricular, y en algunas células endoteliales. Esa localización hace suponer que participa en la formación de Angiotensina II intersticial; existiendo una expresión selectiva del gen de la quimasa humana en el corazón de ratones transgénicos, abonando la hipótesis de una doble vía de formación de la Angiotensina II (a través de ECA y de Quimasa) en el tejido cardíaco.

La Quimasa es la enzima predominante entre las que median la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II en el corazón humano. La quimasa adquiere la capacidad de actuar enzimáticamente transformando la Angiotensina I en Angiotensina II luego de que las células cebadas son activadas por un fuerte estímulo como puede ser la injuria vascular producida por catéter. Se ha comprobado la acción enzimática sobre la Angiotensina I de la quimasa en las venas dorsales de la mano. La quimasa, para generar Angiotensina II escinde a la Angiotensina I, en el aminoácido fenilalanina, en forma quizás más eficiente que la ECA; no es inactivada por los IECAs, haciéndose responsable en parte de la generación de Angiotensina II en pacientes tratados por su HTA con esas drogas. La quimasa se almacena en los gránulos secretorios de las células cebadas, y una vez expulsada por exocitosis es rápidamente inactivada, por lo cual plantea dudas sobre que tenga gran importancia en la formación de Angiotensina II; aunque puede serlo cuando existe disfunción vasomotora, proliferación vascular, remodelamiento miocárdico, formación de aneurisma abdominal y regulación de la PA.

La quimasa jugaría un papel en el remodelado cardíaco al aumentar la formación de Angiotensina II y activar a la MMP-9, y regular la expresión del gen del colágeno I.

Se han encontrado en miocitos de tejido auricular humano que la Quimasa provoca la transformación de la Angiotensina-(1-12) en Angiotensina II. El mismo efecto, aunque de mucho menor cuantía, es producido por la ECA. La identificación de diferentes enzimas eventualmente formadoras de Angiotensina II, originadas en otros tipos celulares, tal como la catepsina G de los neutrófilos, establece interrogantes sobre la importancia de la formación de Angiotensina II por las células cebadas.

Cuando se inhibe la ECA hay una disminución marcada de los niveles plasmáticos de Angiotensina II, pero luego de un tiempo esos niveles vuelven a casi lo normal pese a mantenerse la inhibición⁷⁰; además hay una marcada elevación de Braquinina, que va a activar la liberación de quimasa por las células cebadas,

manteniéndose así los niveles de Angiotensina II en los líquidos intersticiales. Se ha visto que los estrógenos inhiben la liberación de quimasa por las células cebadas, y que son responsables de la protección contra el remodelamiento cardíaco. Las vías distintas de la ECA, alternativas de formación de Angiotensina II, cobran importancia en procesos tales como la hipertrofia ventricular izquierda y la Insuficiencia cardíaca.

1.2.3.5. Receptores de Angiotensina II.

La Angiotensina II ejerce su acción fundamentalmente a través de dos tipos de receptores denominados AT1 y AT2. En la figura 3 aparecen sus principales características. Hacía tiempo que se sospechaba la existencia de más de un receptor de Angiotensina II, pero no se pudo demostrar hasta 1989 gracias al desarrollo de ligandos específicos para dichos receptores (AT3 y AT4). Inicialmente las acciones de vasoconstricción, liberación de vasopresina, reabsorción de sodio y agua fueron atribuidas al receptor AT1 mientras que las funciones ejercidas por el receptor AT2 se han ido introduciendo en los últimos años y parecen ser que son contrarias a las realizadas por el receptor AT1.

Características principales de los Receptores de Angiotensina II.

- **Receptor AT1:** El mensaje genético de este receptor se localiza en el Cromosoma 3q22 codificando una proteína de 359 aminoácidos. Pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteína G que muestran siete dominios transmembrana. Se acopla a una gran variedad de vías de señalización, incluyendo la activación de la Fosfolipasa A, C o D, la formación de fosfatos de inositol, la apertura de canales de calcio o la actividad de diversas serina/treonina y tirosina-cinasas.
- **Receptor AT2:** El gen de esta proteína se encuentra en el cromosoma X y ha sido mapeado en la región Xq22-q23. Está constituido por tres exones pero la región codifica la proteína se localiza exclusivamente en el exón 3. Al igual que el RAT1, el RAT2 también muestra siete glucoproteínas transmembrana acopladas a la proteína G. Activa varias fosfatasa, el sistema GMPc/óxido nítrico, y la estimulación de la fosfolipasa A2.

Figura 3. Receptores AT1 y AT2. Principales características.

Los AT1 presentan dos subtipos, AT1a y AT1b. Los receptores AT1 tienen 7 dominios transmembrana, e intervienen en múltiples caminos de señalamiento intracelulares que involucran al calcio, fosfolípidos, kinasas y radicales libres. Se encuentran en las glándulas suprarrenales, en el cerebro, en el riñón, en el hígado, en el músculo liso vascular y en el corazón, mientras que los receptores AT2 se ubican en grandes cantidades en los tejidos fetales para luego disminuir grandemente después del nacimiento; están presentes en gran número en las células musculares lisas vasculares y en baja cantidad en la adventicia de la vasculatura (casi no se expresan en las células endoteliales). Ambos receptores difieren en cuál de las proteínas G ellos activan preferencialmente y en la variedad de señales que inician. La Ang II regula al AT1 por medio de una señal que incluye a la AP-1 (*Activator Protein-1*), quien contribuiría a la formación de ROS y presencia de estrés oxidativo (EOx). La administración de H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), que es una forma de ROS, estimula a la MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) y a la JNK (*cJun-terminal amino kinase*). Las ROS promovidas por la Angiotensina II van a activar a la SAPK (*stress activated protein kinase*)⁷¹.

El AT1 participa en el manejo tubular renal de electrolitos, en la liberación de Aldosterona, en la facilitación de la actividad adrenérgica, y es responsable del remodelamiento hipertrófico de las paredes vasculares vinculado a las señales de promoción de crecimiento de la Ang II, todo ello relacionado con tirosino-kinasas. La contracción del músculo liso vascular se debe a la regulación dual de la fosforilación de la cadena ligera de miosina (*Myosin Light Chain MLC*). La estimulación del receptor AT1 genera múltiples cascadas de señalamiento, principalmente a través de las MAPK, inositol-trifosfato (IP3) y fosfolipasa C e inhibe la adenilciclase, mediando vasoconstricción, reabsorción de Na⁺, hipertrofia, proliferación celular, fibrosis tisular y reacción inflamatoria⁷¹.

En el estudio de las acciones de cada receptor se han producido hallazgos contrapuestos en distintas investigaciones (Figura 4): La función del AT2 depende del contexto, o sea de la relación entre AT1 y AT2 (que no es estática) en el momento dado⁷². En la hipertrofia cardíaca aumenta la relación AT1:AT2, explicándose así la razón por la cual la inhibición de AT2 no amplifica la respuesta de crecimiento en corazones normales (ratas); en corazones con insuficiencia los niveles de AT1 están disminuidos mientras que los de AT2 no muestran cambios o están aumentados. Es probable que el AT2 module el accionar del AT1 por interacción directa, con lo cual decir, con respecto al miocito, que el AT2 tiene efecto anticrecimiento mientras que el

AT1 favorece el mismo.

La Angiotensina II es un poderoso vasoconstrictor del músculo liso vascular, por medio de la activación del receptor AT1 y de las proteínas contráctiles: luego de estímulos específicos se promueve entrada de Ca^{2+} en la célula aumentando así su concentración intracelular; el catión se combina con calmodulín, formando un complejo que activa a la kinasa de la cadena liviana de miosina (MLCK), la que fosforila a la miosina, permitiendo así la formación del puente cruzado de actina-miosina. El Ca^{2+} intracelular aumenta fundamentalmente por la liberación del mismo desde el Retículo Sarcoplásmico, reacción gatillada por la entrada del catión a la célula a través de los canales de Ca^{2+} . La activación del AT1 estimula la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-difosfato (por la fosforilación de tirosina kinasa por la fosfolipasa C- γ 1), formándose inositol1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), mensajeros intracelulares; el IP3 activa la liberación de Ca^{2+} de los almacenes intracelulares a través de los receptores de IP3, mientras que el DAG activa la protein-kinasa C (PKC), que actúa potenciando a una proteína inhibitoria de la fosfatasa de proteína tipo 1 (CPI17), e inhibe directamente la actividad de la fosfatasa de la miosina de cadena ligera (*MLCP=miosin light chain phosphatase*), por la vía RhoA/Rho-kinasa. La inhibición de la fosfatasa de la MLCP causa una mayor amplitud de la fosforilación de miosina para una dada elevación de Ca^{2+} , o sea sensibiliza el miofilamento a la acción del Ca^{2+} . La PKC unida al Ca^{2+} elevado promueven la expresión de factores de transcripción tales como c-fos, c-myc y c-jun, vinculados con la hipertrofia miocítica. También se estimula la transcripción de PDGF-A (Platelet Derived Growth Factor-A) y de TGF β (*Transforming Growth Factor beta*). El AT1 también activa la entrada de Ca^{2+} por canales de la membrana.

La densidad de los receptores AT1 (pero no la de AT2) está significativamente disminuida en caso de miocardiopatía dilatada idiopática, mas no en la isquémica⁷³. La densidad de receptores AT1 se correlaciona con la de los β 1-adrenérgicos. La regulación hacia abajo de ambos receptores, aunque no específica, se correlaciona con la gravedad de la IC. De estos los primeros son los predominantemente expresados en los tejidos. Es probable que la regulación del metabolismo del Na^{+} sea regulada por los AT1a.. La regulación hacia abajo del receptor AT1 puede atenuar el efecto inotrópico negativo de la Angiotensina II (probablemente vinculado a la alteración del manejo del Ca^{2+} como se ve en la Insuficiencia cardíaca); pero si se produce con el AT1 y no con el AT2, pueden aparecer efectos perniciosos sobre el desempeño cardíaco por el incremento en los niveles de Angiotensina II con

potenciación de los efectos sobre los AT₂. La Angiotensina II, en bajas dosis, induce la liberación de ET-1 quien activa al intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE), produciéndose aumento del Na⁺ intracelular, que promueve la entrada de Ca²⁺ a la célula por medio del intercambio reverso de Na⁺/Ca²⁺ (NCX), obteniéndose así un efecto inotrópico positivo.

Los AT₂ inhiben el crecimiento celular e inducirían apoptosis, y participan también en antiproliferación de células endoteliales coronarias, inhibición de neoíntima y diferenciación celular.

La estimulación del receptor AT₂ (in vitro) induce la producción de NO, o sea efecto vasodilatador; en esa condición la estimulación de AT₂ inhibe el crecimiento y proliferación del músculo liso vascular y cardíaco, estimula apoptosis, y promueve síntesis de la matriz extracelular⁷⁴.

El receptor AT₂ se comporta como protector cardíaco, aparte del efecto vasodilatador, al inhibir el remodelado dañino y mejorar las funciones sistólica y diastólica luego de Infarto de miocardio, y prevenir fibrosis perivascular coronaria. Los receptores AT₂ son re-expresados por fibroblastos cardíacos ubicados en las zonas fibrosadas de corazones insuficientes de animales de experimentación (ratas), que ejercen acción anti-AT₁ durante la progresión de la fibrosis, inhibiendo el metabolismo del colágeno y el crecimiento de los fibroblastos, durante el remodelado miocárdico⁷⁵.

Tanto los receptores de Ang II como los β-adrenérgicos comparten mecanismos de regulación hacia abajo. El receptor AT₁ se desensibiliza e internaliza rápidamente después de ser estimulado por agonistas. El receptor AT₂ actúa por medio de la proteína G y fosfatasa de tirosina para ejercer acciones inhibitorias de aquellas mediadas por el AT₁⁷⁶.

Las evidencias apoyan a priori el concepto que una de las mayores funciones del receptor AT₂ es la supresión del crecimiento, dado que alguna de las señales a partir del mismo provoca activación de la fosfatasa Ser/Thr (PP2A), de la fosfatasa MAPK y apoptosis, de la fosfatasa protein tirosina (SHP-1), y de la actividad de la ERK (Extracellular Regulated Kinase).

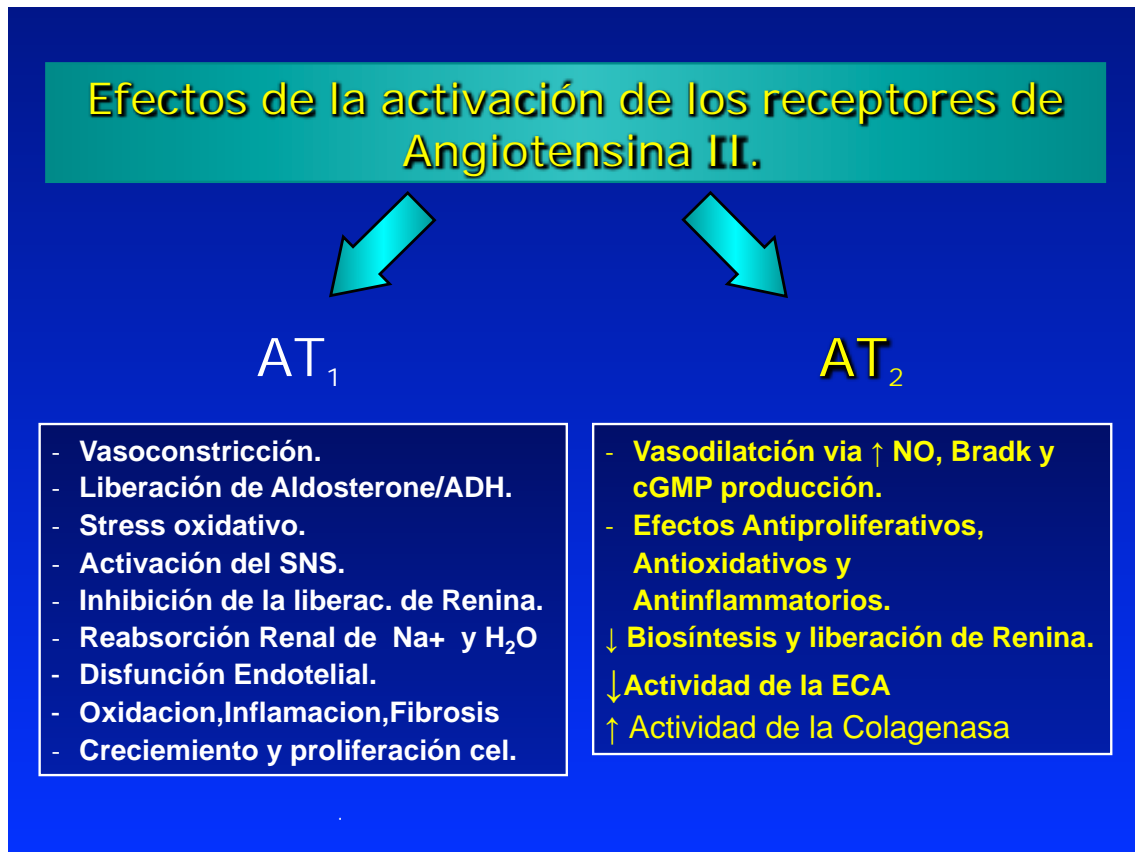


Figura 4. Efectos contrabalanceados de los AT₁ y AT₂. Modified from Siragy H. *Am J Cardiol.* 1999;84:3S–8S

1.3. PATOGENIA DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA. PROCESOS MOLECULARES Y CELULARES. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA TISULAR E INTRACELULAR. PAPEL DE LA ANGIOTENSINA II.

En los complejos procesos moleculares que llevan al crecimiento del *miocito cardíaco*, la *apoptosis de los mismos* y la *fibrosis del intersticio* intervienen receptores de membrana, segundos mensajeros y factores de transcripción. Hay que tener en cuenta que el proceso de este remodelado miocárdico, como la mayoría de los fenómenos biológicos, es un evento de elevada complejidad en el que intervienen distintos tipos celulares y en el que toda una gama de estímulos, receptores de membrana, cascadas de señalización intracelulares, factores de transcripción, genes y efectores, son los que en conjunto determinan el cambio en la arquitectura y funcionamiento del órgano.

Como se describe a continuación, la Angiotensina II, tanto a nivel tisular como intracelular, toma un papel preponderante en los procesos moleculares y celulares que suceden como consecuencias de sus efectos a nivel cardíaco pero todo ello se describe en el contexto de todos los mecanismos involucrados para de este modo dar una visión más global.

1.3.1 HIPERTOFIA DEL CARDIOMIOCITO.

Desde un punto de vista fenotípico se distinguen dos formas de hipertrofia del cardiomiocito, una concéntrica, secundaria a sobrecarga de presión y caracterizada en la célula por la adición en paralelo de sarcómeros con crecimiento lateral de los cardiomiocitos, y otra excéntrica, debida a sobrecarga de volumen, caracterizada por adición de sarcómeros en serie con un crecimiento celular longitudinal⁷⁷.

La hipertrofia ventricular acompaña a muchas formas de cardiopatía, incluida la enfermedad isquémica, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y las valvulopatías.

Desde un punto de vista patogénico, estos distintos procesos patológicos inducen un crecimiento del cardiomiocito, ya sea por un *incremento en la tensión mecánica* o en respuesta a un *aumento de la estimulación neurohormonal*. Esta distinción, sin embargo, obedece a razones didácticas, pues en condiciones fisiopatológicas, ambos tipos de estímulos están presentes simultáneamente y las vías intracelulares que se activan presentan diversas interconexiones entre sí. Estos procesos, finalmente, conducen a la activación de los genes tempranos (*c-jun*, *c-fos*, *c-myc*) y de los genes fetales (factor natriurético atrial [ANF], cadena pesada de la miosina β [β -MHC] y alfa-actina esquelética [SKA], entre otros), que son considerados y utilizados como los marcadores de la respuesta hipertrófica

Si bien la concepción del corazón como un órgano posmitótico ha sido puesta en duda, se acepta ampliamente que el cardiomiocito no vuelve a entrar en el ciclo celular, por lo que muchas de las vías de señalización intracelular que en otros tipos celulares regulan la proliferación celular, en el miocito cardíaco, en cambio, modulan el crecimiento hipertrófico⁷⁸. Este efecto es llevado a cabo a través de la convergencia de señalizaciones y cascadas citoplasmáticas en el núcleo donde, entre otras cosas, activan o inhiben proteínas capaces de regular la expresión génica, conocidas como

factores de transcripción. Hay una variedad considerable de factores de transcripción que parecen desempeñar un papel en la regulación de los eventos que conducen a la activación del programa genético de hipertrofia ventricular. Durante los últimos años se ha hecho cada vez más evidente que los distintos factores de transcripción que participan en la respuesta hipertrófica no actúan de forma independiente, sino que presentan diversas interacciones estructurales y/o funcionales entre sí, eventos que en el músculo cardíaco están comenzando a comprenderse en su magnitud real y que parecen bastante más complejos que los que tienen lugar en otros tipos celulares, como el miocito esquelético. La noción tradicional de que la hipertrofia ventricular tiene un papel compensador ha sido cuestionada⁷⁹, lo que ha estimulado la investigación en torno a los eventos moleculares implicados en sus aspectos inadaptativos, como la arritmogenicidad y la evolución a insuficiencia cardíaca.

El estrés biomecánico del miocardio puede producirse por dos tipos de noxas: el estiramiento mecánico y la liberación de factores neurohumorales⁸⁰. El estrés mecánico inducido por estiramiento físico de cardiomiocitos adultos es suficiente para inducir una respuesta genética y fenotípica hipertrófica, incluso en ausencia de factores humorales y neuronales. El estímulo mecánico activa múltiples mensajeros y vías de señalización intracelulares. Tradicionalmente se asume que una molécula mecanosensible debe tener algún tipo de interacción con la membrana plasmática para poder cuantificar la tensión de ésta. La tensión ha sido largamente reconocida como un regulador bioquímico de la actividad de muchos tipos de células como, por ejemplo, el miocito esquelético, donde la fuerza generada sobre la membrana es suficiente para alterar una variedad de actividades enzimáticas. Debido a esto, se han propuesto diversos tipos de moléculas candidatas para cumplir este papel, entre las que destacan los canales iónicos, las integrinas y las tirosincinasas. Pero parece que el disco Z del sarcómero ha acaparado un interés creciente como candidato para cumplir el papel de mecanotransducción⁸¹. Los cardiomiocitos derivados de ratones que carecen de la proteína MLP (*muscle LIM protein*), normalmente presente en el disco Z, presentan una ausencia selectiva de respuesta frente al estiramiento mecánico, pero responden normalmente a agonistas de receptores unidos a proteína G; por otra parte, en humanos, una mutación en el gen de MLP que redundaba en una disrupción de la unión teletonina/T-cap conduce a miocardiomiopatía dilatada. También se han descrito una nueva familia de proteínas específicas del disco Z del sarcómero de músculo estriado, denominadas calsarcinas, capaces de interactuar tanto con teletonina/T-cap como con calcineurina, lo que indica un posible papel como vínculo entre la captación del estímulo mecánico y la señalización hipertrófica.

Respecto a sus receptores y vías de transducción, la importancia del estímulo mecánico en el desencadenamiento del proceso hipertrófico se encuentra avalada por gran cantidad de evidencias provenientes de estudios de diversa índole, y hoy día se acepta que la tensión mecánica actúa como el estímulo inicial en la serie de eventos que conducen al crecimiento miocitario *in vivo*.

El miocardio de un paciente hipertenso está alterado, no sólo en el ventrículo izquierdo expuesto directamente a la sobrecarga hemodinámica, sino también en el septo interventricular y en el ventrículo derecho. Por otra parte, en un miocardio infartado se observan modificaciones fenotípicas en regiones distales a la necrosada. Estas evidencias indican que, junto con el componente mecánico que actúa en la región miocárdica que recibe directamente el estrés, ***intervienen factores humorales que ejercen su acción de manera más difusa.***

Diversos son los factores humorales que pueden actuar como un estímulo hipertrófico en el cardiomiocito, y distintas son las consecuencias de su activación:

- Un primer grupo está compuesto por los factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante tipo β [TGF- β], factor de crecimiento fibroblástico [FGF], factor de crecimiento análogo a la insulina [IGF], entre otros)⁸² que, por medio de su acción en receptores de membrana con actividad tirosinasa, activan una cascada de segundos mensajeros intracelulares que, finalmente, conduce a un patrón de crecimiento normal, característico del crecimiento miocitario posnatal (también denominado eutrofia) y del crecimiento hipertrófico fisiológico o adaptativo.
- Un segundo tipo de estímulo humoral para el crecimiento del cardiomiocito procede de la estimulación de receptores heptahelicoidales unidos a proteína G, entre los que destacan los receptores α 1-adrenérgicos para epinefrina y norepinefrina, ***el receptor AT1 para angiotensina II*** y el receptor ET para Endotelina- 1, todos los cuales han sido relacionados con el desarrollo de hipertrofia ventricular patológica y su eventual progreso a insuficiencia cardíaca. *En modelos experimentales y síndromes clínicos de insuficiencia cardíaca, los antagonistas o inhibidores de síntesis de estos receptores han modulado la respuesta hipertrófica y mejorado el pronóstico. De todos éstos, el más estudiado ha sido la Angiotensina II. En efecto, hoy día se acepta*

que, junto con sus acciones reguladoras del tono vasomotor y del líquido extracelular, la interacción de Angiotensina II con sus receptores tipo 1 (AT1) media la respuesta de las células miocárdicas al estrés biomecánico, tanto las que conducen a su hipertrofia como las implicadas en su remodelado⁸³. Cabe señalar que, si bien los distintos agonistas de receptores heptahelicoidales comparten un patrón de señalización común, hay importantes diferencias en la respuesta cardíaca a estos agentes, y que el papel individual de las catecolaminas frente a la renina-angiotensina en la respuesta hipertrófica aún debe ser definido.

- Tanto los cardiomiocitos como los vasos sanguíneos poseen receptores para mineralocorticoides, cuya estimulación puede activar importantes mecanismos fisiológicos y patológicos. La infusión periférica de **Aldosterona** en ratas con una dieta rica en sodio conduce a hipertrofia y fibrosis cardíaca, *efecto que es independiente del aumento de la presión arterial*. El mecanismo causante de la hipertrofia ventricular secundaria a la administración de aldosterona es materia de investigación. **Se ha notificado que la aldosterona incrementa la densidad del receptor AT1, tanto del ARNm como de la proteína del tejido cardiovascular, y que el bloqueo de este receptor previene parcialmente la hipertrofia ventricular y la fibrosis miocárdica inducidas por aldosterona en ratas**⁸⁴. Por otra parte, la aldosterona parece estar también relacionada con un aumento en la actividad de la fosfatasa calcineurina que también está implicada en el proceso hipertrófico. Además, diversos estudios señalan que la aldosterona tiene un efecto profibrótico directo, que estaría relacionado con la activación de mediadores inflamatorios y cambios necróticos. Estos eventos parecen ser los causantes, al menos en parte, del efecto clínico de la eplerenona, un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda secundaria a infarto agudo de miocardio⁸⁵.
- **Las citocinas inflamatorias** han sido motivo de un creciente interés para la investigación cardiovascular. A través de su acción local desempeñan un papel no sólo en la patogenia de la aterosclerosis, sino también en la disfunción cardíaca que acompaña a la sepsis sistémica, la miocarditis viral y otras enfermedades⁸⁶. Una de las que más atención ha acaparado es interleucina-6 (IL-6) (también conocida como cardiotropina 1), un polipéptido de 185 aminoácidos que desempeña numerosas funciones biológicas, tanto

proinflamatorias como antiinflamatorias, mediadas por su unión a su receptor (IL-6R) y la glucoproteína 130 (gp130). Desde hace algunos años se han publicado resultados que relacionan la IL-6 con el desarrollo de hipertrofia ventricular. Así, se ha notificado que los cardiomiocitos neonatales cultivados *in vitro*, al ser expuestos a dosis crecientes de IL-6, muestran un aumento de tamaño, y que la sobreactivación de la vía de señalización de gp130 conduce a hipertrofia ventricular en ratones. Estos resultados han sido ampliados en trabajos posteriores en los que, además, se ha descrito un aumento de la expresión de IL-6 en el miocardio de pacientes con hipertrofia ventricular que fallecieron por infarto agudo de miocardio, aumento que al parecer se relacionaría con la patogenia de la hipertrofia observada.

1.3.1.1. Señalización intracelular en el cardiomiocito hipertrófico

La transducción de señales en respuesta al estrés mecánico se caracteriza por la multiplicidad de vías que son activadas de forma simultánea. Así, en cardiomiocitos en cultivo, el estrés mecánico produce la activación de fosfolipasas C, D y A2 (PLC, PLD y PLA2), tirosincinasas, p21ras, Raf-1, proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) y sus activadores, JNK-cinasas, proteincinasa C (PKC) y probablemente otras moléculas.

El estrés mecánico en los cardiomiocitos activa la PLC, así como la PLD y la PLA2, lo que genera varios segundos mensajeros derivados de lípidos, como el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), el diacilglicerol (DAG), el ácido araquidónico y el ácido fosfatídico. ***Se han propuesto varios mecanismos e intermediarios para la activación de fosfolipasas en respuesta al estímulo mecánico, entre los cuales destaca la Angiotensina II y el aumento del calcio intracelular a través de la activación de canales catiónicos permeables a calcio.***

También se ha señalado que el estímulo mecánico podría favorecer la accesibilidad de las fosfolipasas asociadas con la membrana a su sustrato. En sistemas de bicapas lipídicas, la actividad de PLC puede incrementarse a través de la elevación de la presión sobre la monocapa, lo que expande el espacio entre los fosfolípidos y permite el acceso de las fosfolipasas a la porción hidrofóbica de sus sustratos. Pese a lo interesante de esta hipótesis, hasta la fecha no hay una evidencia

sólida que la soporte. La activación de la PLC determina una liberación de IP3 (que a su vez produce liberación de calcio desde los depósitos intracelulares) y de DAG, lo que finalmente conduce a la activación de la PKC, la cual desempeña un importante papel en la expresión de genes tempranos frente a estrés mecánico, tales como c-fos y Erg-16. De las diversas isoformas de PKC, las funcionalmente más relevantes en el corazón de mamíferos son la PKC α y β (pertenecientes al grupo convencional y activadas en respuesta al aumento de calcio intracelular y al DAG), y la PKC δ y ϵ (activadas por DAG sin requerimientos de calcio). El papel que estas isoformas desempeñan en la patogenia de la hipertrofia cardiaca adaptativa e inadaptativa en el corazón humano no está del todo claro, debido a la gran redundancia funcional entre las distintas isoformas y a las variaciones interespecies que se han detectado en su expresión y actividad. Pese a estas limitaciones, el consenso actual es que, de estas isoformas, probablemente sea la PKC β la que desempeñe un papel más significativo en la hipertrofia ventricular inadaptativa, en tanto que las restantes tendrían funciones relacionadas con la regulación de fenómenos tales como la contractilidad miocárdica, la respuesta a la isquemia y/o el crecimiento fisiológico del cardiomiocito, y una menor participación en la patogenia de la hipertrofia patológica⁸⁷.

Diversas evidencias señalan que el estímulo de crecimiento celular miocitario, así como varios estrés ambientales, incluidos la radiación ultravioleta, el estrés osmótico y el daño al ADN, activan cascadas de proteincinasas, las cuales a su vez activa MAPK, tales como ERK, JNK y p3865. Estas cinasas son serina-treonina cinasas y fosforilan diversos sustratos celulares importantes para los procesos de crecimiento y diferenciación celular, incluida la hipertrofia ventricular.

Un creciente número de evidencias apoya la noción de que la vía compuesta por el subgrupo Ia de la fosfo-inositol-3-cinasa (PI3K α), proteincinasa dependiente de fosfoinositol (PDK1) y la proteincinasa AKt (también conocida como PKB), característicamente activada en respuesta a factores de crecimiento como la hormona de crecimiento y la insulina, participa en la transducción de señales intracelulares de la hipertrofia adaptativa o fisiológica (Figura 5.) Una cuestión interesante es que la hipertrofia miocárdica observada en ratones al sobreexpresar una forma activa de PI3K α no progresó a hipertrofia inadaptativa y, por el contrario, la expresión cardiaca de una forma mutante dominante negativa de PI3K α limitó el crecimiento normal del corazón de los animales, y previno el desarrollo de hipertrofia fisiológica en respuesta a ejercicio.

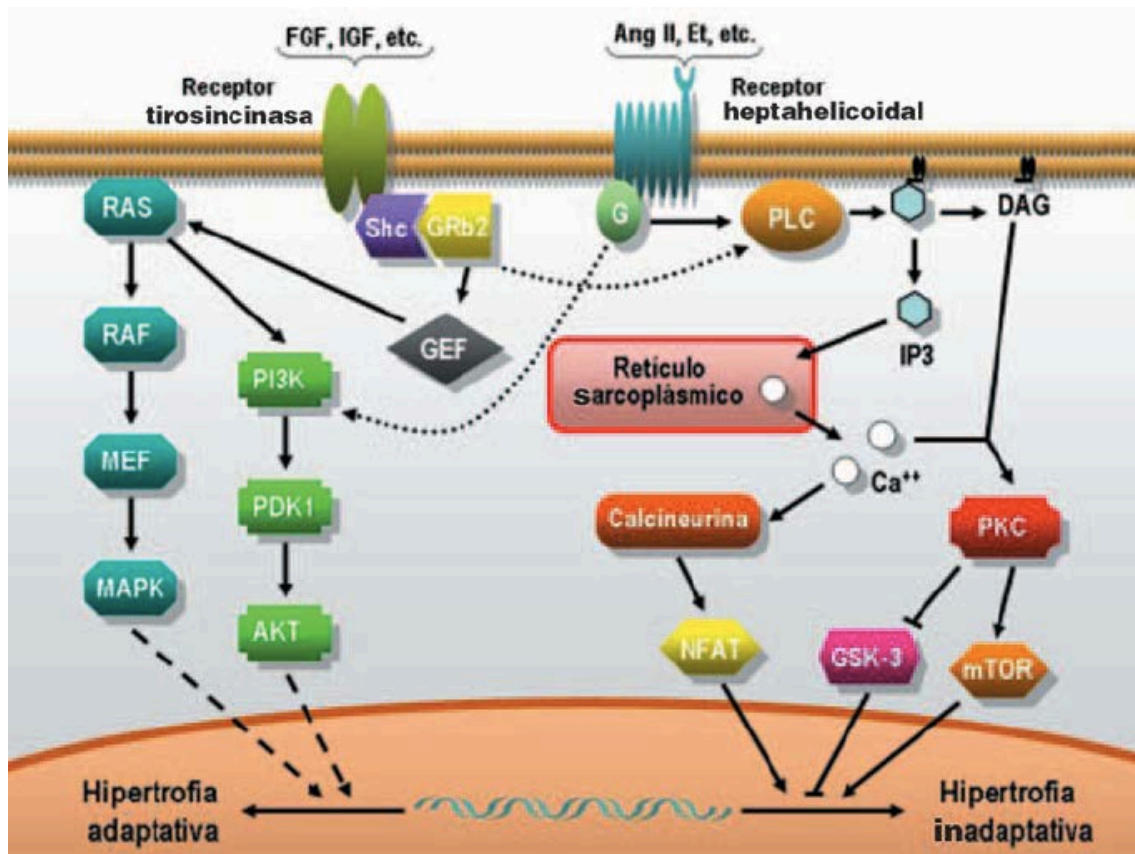


Figura 5. Carreño JE et al. Rev Esp Cardiol. 2006;59(5):473-86

Por otra parte, la estimulación de receptores heptahelicoidales unidos a proteína G por la unión de Angiotensina II, endotelina, catecolaminas y otras neurohormonas conduce a la activación de PKC y a la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares, con activación paralela de la fosfatasa calcineurina y del factor nuclear de células T activadas (NFAT). Cabe mencionar que la hipertrofia ventricular observada al sobreexpresar la proteína Gq en el corazón de ratones corresponde a una hipertrofia excéntrica, y pese a que la función ventricular basal estaba dentro de límites normales, la contractilidad de los cardiomiocitos ventriculares individuales estaba disminuida; más aún, bajo distintos tipos de estrés genéticos y ambientales, los animales presentaban rápidamente insuficiencia cardiaca, fenómenos que, en conjunto, indican que este crecimiento podría corresponder a una hipertrofia ventricular inadaptativa y, a su vez, da ciertas pistas respecto a los mecanismos causantes de la transición entre hipertrofia e insuficiencia. Pese a lo sugerentes y atractivas que resultan estas evidencias a favor de vías de señalización diferentes para el proceso hipertrófico fisiológico y patológico, debe recalcar que en el contexto celular hay una amplia interconexión de cascadas y segundos mensajeros, por lo que los fenómenos señalados deben ser interpretados cuidadosamente.

En el último tiempo se han multiplicado los estudios que notifican un aumento de las ROS en el miocardio de pacientes y de animales con insuficiencia cardiaca, lo que podría deberse a dos posibles mecanismos: una menor capacidad antioxidativa o una mayor producción de ROS. Si bien la importancia del primero es controvertida, hay consenso en que la insuficiencia cardiaca se acompaña de un aumento de radicales libres, que provendrían en su mayor parte de las mitocondrias de los cardiomiocitos. Sin embargo, también hay fuentes citoplasmáticas de ROS, entre las que destacan los complejos oxidativos intracelulares como NADPH-oxidasa, xantino-oxidasa y óxido nítrico- sintasa. Diversos grupos han notificado que Ang II, endotelina-1, TNF- α y agonistas alfa-adrenérgicos producen hipertrofia del cardiomiocito a través de una vía dependiente de especies reactivas de oxígeno (ROS). Si bien se desconoce el detalle del mecanismo por el cual los radicales libres están involucrados en la acción de estos agonistas, hay una cantidad significativa de evidencias que indican la participación del complejo NADPH-oxidasa en el proceso. En efecto, a diferencia de lo que ocurre en células del sistema inmunitario, donde las NADPHoxidasas producen grandes cantidades de anión superóxido, en el cardiomiocito estos complejos producen pequeñas cantidades de dichos compuestos, que funcionan como segundos mensajeros en las vías de señalización de crecimiento celular, incluida la respuesta hipertrófica⁸⁸. Así, se ha comunicado que la administración de un inhibidor del complejo NADPH-oxidasa en miocardiocitos de rata previene completamente la activación de ERK1 y 2 en respuesta a la administración de Angiotensina II, endotelina-1, TNF- α o agonistas alfa-adrenérgicos.

Otro aspecto que ha acaparado considerable atención en el ámbito de la investigación cardiovascular es el papel que las GTP asas monoméricas parecen llevar a cabo en distintos procesos patológicos. **Ras**, el primer miembro de esta familia en relacionarse a la patogenia de la hipertrofia ventricular, induce un incremento significativo de la masa miocárdica cuando una forma mutante activa es sobreexpresada en el corazón de ratones transgénicos. De manera concordante, la expresión de esta forma mutante en cardiomiocitos neonatales de rata resultó en una expresión génica hipertrófica, en tanto que mutantes dobles negativos para Ras bloquean los incrementos dependientes de fenilefrina en el tamaño celular y la síntesis proteínica⁸⁹. La subfamilia Rho de GTP asas monoméricas, que agrupa a RhoA, Rac1 y Cdc42 participa en la patogenia de la HTA, parece llevar a cabo un papel relevante en el proceso de señalización que conduce a la hipertrofia ventricular. RhoA activa varias proteincinasas, tales como ROCK (*Rho-associated kinase*), y potencia la

actividad del factor de transcripción GATA-4, induciendo el fenotipo hipertrófico en cardiomiocitos neonatales de rata. La sobreexpresión de RhoA en el miocardio de ratones transgénicos, sin embargo, no es suficiente para inducir una respuesta hipertrófica del ventrículo, pero, en cambio, conduce a anomalías de la conducción, bradicardia, dilatación de cavidades e insuficiencia cardíaca. También destacar una nueva proteína denominada «activadora en el músculo estriado de la señalización de Rho» (STARS), que se encuentra unida a la banda I del sarcómero de miocitos cardíacos y esqueléticos de diversas especies, y es capaz de activar a RhoA y la polimerización de la actina, lo que a su vez lleva a cambios en la actividad de factores de transcripción. Esto resulta interesante, pues se podría especular que esta vía constituiría un puente entre los cambios mecánicos en el sarcómero y la expresión génica.

La actividad del intercambiador Na^+/H^+ está aumentada en variados modelos *in vivo* e *in vitro* de HC93. Este fenómeno conduce a una depleción del gradiente transmembrana de Na^+ , lo que lleva a un incremento del Ca^{++} mediado por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, y a una activación de varias cascadas de señalización. De manera coherente, la inhibición del intercambiador Na^+/H^+ por el inhibidor específico *carporide* ha demostrado rescatar distintos modelos de hipertrofia ventricular *in vivo*. Si tenemos en cuenta que la inhibición de esta vía no parece tener consecuencias hemodinámicas deletéreas, algunos la han propuesto como un eventual blanco de terapias antihipertróficas.

También se ha puesto bastante atención en las anomalías en el ciclo del Ca^{++} en la hipertrofia ventricular. En la insuficiencia cardíaca se observa un menor aumento del Ca^{++} intracelular en la etapa de sístole, al menos en parte, por las menores reservas de éste. Esta depleción, a su vez, es la consecuencia de la activación adrenérgica, de la menor expresión de SERCA2a (*sarcoplasmic reticulum Ca^{++} pump*) y de la mayor fosforilación de fosfolamdan, que aumenta su acción tónica inhibitoria en SERCA2a. Interesantes aproximaciones terapéuticas se han dirigido a restaurar las concentraciones de Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico, ya sea a través de la disminución de la actividad del receptor alfaadrenérgico, la sobreexpresión de SERCA2a o la eliminación de fosfolamdan. Hay una variada gama de agentes que también parecen desempeñar un papel en la transducción de señales durante el proceso hipertrófico, entre los que se cuenta la familia de IL-6 y sus receptores, la fosfatasa calcineurina y el factor nuclear y activador de la transcripción (NFAT), factores de crecimiento (FGF, TGF- β , IGF-1)¹² y el ciclo de la actina. Las evidencias

disponibles a favor y en contra de cada una de ellas son numerosas y en la actualidad constituyen temas de intensa investigación, pues varias de ellas, además de estar implicadas en la patogenia de la hipertrofia ventricular, parecen desempeñar papeles centrales en otros procesos patológicos.

1.3.1.2. Expresión génica en el cardiomiocito hipertrófico

Las señalizaciones intracelulares desencadenadas por los diversos mediadores inducidos por el estímulo hipertrófico se traducen finalmente en mensajes que acceden al núcleo de los cardiomiocitos, proceso que a su vez dará lugar a cambios en la transcripción de numerosos genes. A diferencia de lo que ocurre con los mecanismos que controlan la expresión génica en el músculo esquelético, que han sido estudiados con considerable detalle, los procesos que subyacen al control de los genes del músculo liso y cardíaco están aún mal definidos.

Independientemente de la especie, se sabe que el cardiomiocito responde frente al estímulo hipertrófico patológico con una sucesión característica de cambios en la expresión génica. El primer grupo de genes activados durante el estrés mecánico son los genes de respuesta temprana, tales como ***c-fos*, *c-jun* y *c-myc***, cuya transcripción ocurre a los 30 min y alcanza un máximo dentro de la primera hora⁹⁰.

Hay evidencias que señalan que la expresión cardíaca de los genes *c-fos* y *c-myc* se activa en ratas con constricción aórtica y que la expresión de *c-fos* es proporcional al estiramiento mecánico experimentado por la pared ventricular en corazones perfundidos en forma extracorpórea. La mayoría de estos genes se transcriben en exceso de manera transitoria, normalizándose la transcripción a las pocas horas a pesar de persistir el estímulo. Al parecer, esta respuesta transitoria corresponde a un patrón general de inducción del crecimiento en células que han perdido su capacidad de replicar su material genético. La hipertrofia del miocito está, además, asociada con la sobreexpresión del programa fetal, en el que destacan los genes ***ANF*, *β-MHC* y *SKA***, entre otros⁹¹. Éstos se expresan con más lentitud, habitualmente en las 6-12 h posteriores a la producción del estímulo, requieren una activación de la síntesis proteínica y codifican para proteínas contráctiles que normalmente están presentes en cardiomiocitos embrionarios y que se re-expresan durante la hipertrofia del cardiomiocito. Se han identificado varios elementos reguladores que pueden inducir la expresión de genes fetales tales en respuesta a

agentes alfaadrenérgicos o endotelina-1. Sin embargo, estos elementos reguladores no han sido totalmente caracterizados en el caso del estrés mecánico.

Numerosos experimentos con construcciones de genes reporteros controlados por promotores de alguno de los genes fetales han mostrado escasa o nula respuesta frente al estiramiento. Se ha argumentado que esto podría ser consecuencia de errores de tipo metodológico: en estos experimentos se habría utilizado promotores de escaso tamaño, lo que privaría a la construcción artificial del dominio capaz de responder al estrés mecánico. Sin embargo, la mayoría de los investigadores coincide en que estos resultados son válidos y parecen indicar que la señalización inducida por el estiramiento celular puede utilizar un mecanismo distinto y particular.

Los agentes causantes de los cambios en la expresión génica son proteínas con capacidad de unión a determinadas secuencias de ADN, denominadas *factores de transcripción*. En el caso del tejido cardiovascular, éstos actúan como reguladores de la expresión de genes cardíacos que codifican para proteínas estructurales o funcionales características de los cardiomiocitos. En los últimos años se ha descrito un número creciente de estos agentes, y la comprensión detallada de las regiones promotoras esenciales para la transcripción génica, así como la identidad de los diversos factores de transcripción implicados en la activación de dichas señales promotoras serán desafíos científicos para la investigación cardiovascular durante los próximos años y un requisito para el diseño de futuras terapias, tanto convencionales como génicas. Entre estos factores, cabe mencionar los factores **GATA-4, GATA-5, GATA-6, Nkx2,5, TEF-1112, MEF-2, miocardina, SRF, HOP, Sp, HCB 1 y 2 y HAND**, entre otros. Es interesante que muchos de estos agentes presenten interacciones entre sí, tanto de tipo sinérgico como antagónico, lo que sin duda contribuye a hacer aún más complejo este intrincado proceso. Durante la progresión de la hipertrofia del cardiomiocito patológica en modelos animales y en humanos, el corazón presenta un cambio en su metabolismo, de modo que la principal fuente para la generación de ATP, que en condiciones normales es la oxidación de ácidos grasos, pasa a ser la utilización de glucosa⁹².

Los llamados PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) corresponden a un grupo de factores de transcripción con una gran importancia clínica y ya que desempeñan la regulación del metabolismo lipídico en diversas especies, incluida la humana. Las 3 isoformas conocidas (α , β , γ) se expresan en el corazón de mamíferos y se activan en respuesta a ácidos grasos, uniéndose como heterodímeros con el

receptor de ácido retinoico (RXR) y a secuencias de consenso en las regiones reguladoras de diversos genes.

Existen evidencias que han relacionado la desactivación de la vía de señalización de PPAR α con la menor expresión génica de las enzimas implicadas en la oxidación de ácidos grasos en el corazón hipertrófico⁹³.

La isoforma γ de PPAR, por otra parte, no sólo parece llevar a cabo un papel protector en la hipertrofia del cardiomiocito, sino también en el remodelado vascular producto de HTA, que al menos en parte estaría mediado por una mayor liberación de sustancias vasodilatadoras, como óxido nítrico. El efecto antihipertrófico de los PPARs α y γ probablemente está relacionado con la regulación de la oferta de ácidos grasos al miocardio y con una aceleración de su oxidación, que resulta en un incremento en la síntesis de ATP⁹⁴.

Otro fenómeno de particular importancia en la expresión génica es la acetilación de las histonas. Esta reacción, mediada por la histona acetil transferasa (HAT), modifica la estructura de la cromatina, lo que resulta en una descondensación de ésta y en la activación de la transcripción. La reacción inversa es catalizada por las histonas deacetilasas (HDAC), que a través de la deacetilación inducen una compactación de la cromatina y represión de la transcripción⁹⁵. Por lo tanto, el balance entre HAT y HDAC parece desempeñar un papel especialmente importante en el control de la expresión génica, lo que según recientes evidencias también afectaría al proceso hipertrófico del cardiomiocito.

Se han descrito al menos 9 genes de mayores: clase I y II. Según las evidencias disponibles, los papeles de estas enzimas en el proceso hipertrófico parecen ser opuestos. Así, mientras HDAC I tendría como papel inhibir genes antihipertróficos y, por tanto, favorecería el crecimiento miocitario, HDAC II actuaría «secuestrando» al factor de transcripción MEF-2 y, así, inhibiría el fenómeno hipertrófico. Si bien esta línea de investigación está aún poco explorada en sus detalles, ha suscitado un gran interés por sus potenciales aplicaciones clínicas, que no se limitan al área de las enfermedades cardiovasculares. En efecto, se han identificado y sintetizado inhibidores químicos de HDAC, y estudios recientes indican que estos compuestos tendrían un papel en promover la diferenciación de tumores mieloides, que han mostrado su potencial uso como fármacos antineoplásicos. Estos fármacos son sorprendentemente bien tolerados.

Se ha aplicado la tecnología del *microarray* para identificar genes alterados durante la hipertrofia del cardiomiocito. Para ello, se utilizó un modelo de hipertrofia farmacológica en ratón (isoproterenol o Angiotensina II), y se analizó el perfil de expresión para más de 4.000 genes durante la inducción y regresión de la respuesta hipertrófica. Así, se confirmó la participación de 25 genes o vías previamente descritas como relevantes en el proceso hipertrófico, pero además se identificaron 30 genes que previamente no habían sido relacionados con la hipertrofia del cardiomiocito. De los 55 genes que globalmente muestran un cambio en su expresión, 32 se alteraron sólo durante la inducción y 8 durante la regresión, en tanto que los 15 restantes mostraron cambios en su expresión en ambas fases. Si tenemos en cuenta que este estudio sólo comprendió un 3% del genoma de ratón, cabe esperar que muchos otros genes relevantes en el proceso hipertrófico aún no estén identificados, lo que da una idea de lo complejo de los eventos que aquí tienen lugar y de lo parcial de nuestro conocimiento al respecto.

La regulación de la síntesis proteínica representa un punto crucial en todas las formas de hipertrofia del cardiomiocito. En este proceso pueden distinguirse dos componentes: el control global de la síntesis proteínica y la regulación de la síntesis de ARNm específicos. A su vez, el control global de la síntesis proteínica implica la biogénesis ribosomal y la activación de la maquinaria de traducción. Tanto la biogénesis ribosomal como la activación de la maquinaria de traducción dependen, al menos en parte, de la proteincinasa mTOR. ***Tanto los factores de crecimiento como los factores neurohormonales pueden conducir a una activación de mTOR en células de mamífero, pero mientras los primeros lo hacen a través de PI3K α , sustancias como Angiotensina II, endotelina o norepinefrina conducen a una activación de esta proteína por medio de PI3K γ y la vía de las MAPK.*** Según este modelo, mTOR podría representar una vía final común para las diversas señales conducentes al crecimiento hipertrófico del cardiomiocito. En apoyo de esta hipótesis, se ha demostrado que rapamicina, un inhibidor de mTOR, bloquea e incluso revierte la HC secundaria a sobrecarga de presión⁶⁶. Entre los agentes efectores de la respuesta hipertrófica desencadenada por mTOR cabe señalar a las proteincinasas S61 y S62, reguladoras centrales de la biogénesis ribosomal, traducción, progresión del ciclo celular e hipertrofia y a factores reguladores de la maquinaria de traducción, tales como el factor de iniciación de la traducción eIF4E y el factor de elongación de la traducción eEF2, las cuales son desinhibidas en respuesta a la acción de mTOR y permiten la traducción. La disposición de las proteínas sintetizadas desempeña un

importante papel en el crecimiento miocitario, especialmente en el llamado proceso de sarcomerogénesis, por el cual se da lugar a la formación de la compleja estructura proteínica propia del sarcómero. Mientras la adición lineal de sarcómeros conduce a un crecimiento longitudinal del cardiomiocito, el ensamblaje en paralelo aumenta su diámetro transversal, lo que puede tener importantes consecuencias para la arquitectura y la función ventriculares. La dirección del crecimiento está controlada por mecanismos postranscripcionales poco comprendidos en sus detalles.

Al respecto, una de las hipótesis propuestas sostiene que el control de la adición de nuevos sarcómeros se basa en la capacidad de la célula para enviar ARNm a sitios específicos del aparato contráctil, que luego serían traducidos y ensamblados *in situ*. Esta hipótesis se encuentra avalada por estudios en miocitos esqueléticos y cardiacos, en los que se ha observado una localización diferencial de ARNm citoesqueléticos y sarcoméricos en períodos de rápido crecimiento celular y/o intensa actividad muscular. Parece ser, sin embargo, que la disposición y el ensamblaje de nuevos sarcómeros no depende exclusivamente de este mecanismo de traducción local, sino que responde a una serie coordinada y regulada de procesos, que involucra la interacción de múltiples proteínas y señalizaciones intracelulares, muchos de los cuales se vinculan directa o indirectamente al crecimiento hipertrófico del cardiomiocito.

1.3.2. APOPTOSIS DE LOS CARDIOMIOCITOS

Los cardiomiocitos adultos, como ya se ha comentado con anterioridad, son células diferenciadas capaces de hipertrofiarse, pero no de proliferar, lo que significa que su muerte tiene un impacto desfavorable en la población celular del miocardio. Recientemente se ha descrito una excesiva muerte por apoptosis de los cardiomiocitos en la cardiopatía hipertensiva que evoluciona a Insuficiencia cardíaca. Estos pacientes los pacientes presentan una apoptosis de los cardiomiocitos significativamente mayor que la de los pacientes con cardiopatía hipertensiva sin insuficiencia cardíaca.

Estudios efectuados en ratones transgénicos y experimentos realizados mediante la modulación farmacológica de la apoptosis señalan que ésta está causalmente vinculada con el desarrollo de la Insuficiencia cardíaca a través de distintas vías⁹⁶. Así, a partir de la observación de que la densidad de cardiomiocitos

disminuye en la cardiopatía hipertensiva cuando se acompaña de Insuficiencia cardíaca, se ha propuesto que la apoptosis de los cardiomiocitos comporta la reducción de la masa contráctil y el compromiso de la función sistólica del miocardio.

Además, estudios recientes señalan que, durante el proceso de la apoptosis, se activan enzimas, como las caspasas, que dañan las proteínas contráctiles⁹⁷, por lo que la contracción de los cardiomiocitos viables está disminuida.

Finalmente, en la apoptosis se puede producir una pérdida de citocromo C desde la mitocondria al citosol, lo que disminuye la fosforilación oxidativa y, en consecuencia, la disponibilidad de ATP para la contracción. La apoptosis de los cardiomiocitos en la Insuficiencia cardíaca puede ser la consecuencia del desequilibrio resultante de la estimulación de los factores que inducen la apoptosis y de la inhibición de los mecanismos intracelulares de supervivencia que la inhiben. Este último es el caso de diversas sustancias que, al interactuar con receptores específicos de la membrana del cardiomiocito, activan vías de señal mediadas por la fosfoinositol 3-cinasa y la serina-treonina cinasa Akt que bloquean el proceso de la apoptosis. Por ejemplo, la cardiotrofina-1 bloquea la ***apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la Angiotensina II***⁹⁸.

1.3.3. FIBROSIS DEL INTERSTICIO.

Es muy importante recordar que dos tercios de la población celular del corazón normal está compuesta por células no musculares, en su mayoría fibroblastos, cuya importancia en la patogenia de diversos procesos patológicos, como la hipertrofia ventricular y el remodelado miocárdico, parece ser crucial, de acuerdo con numerosas evidencias. *En respuesta a diversos tipos de estrés, estas células presentan una modificación fenotípica, con expresión de marcadores característicos de la célula muscular lisa, por lo que se las denomina miofibroblastos, que producen y liberan sustancias como factores de crecimiento, citocinas, proteínas de la matriz extracelular (MEC) y proteasas*⁹⁹. Tanto los fibroblastos como los miofibroblastos desempeñan un papel importante en la regulación de la síntesis y la degradación de la MEC, cuya composición y cantidad es el resultado de un fino balance entre la síntesis de colágeno (y otras proteínas en menor medida) y la actividad de metaloproteasas e

inhibidores tisulares de metaloproteasas.

Un hallazgo constante en el miocardio de animales y pacientes con cardiopatía hipertensiva es la alteración del depósito de fibras de colágeno de tipo I y de tipo III. Estas alteraciones reflejan la pérdida del equilibrio fisiológico entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno fibrilar, a su vez debida a que en el miocardio hipertenso está alterada la regulación tanto de los factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación, como de los factores con acciones opuestas¹⁰⁰. Desde el punto de vista histológico, las alteraciones de la matriz de colágeno presentes en la cardiopatía hipertensiva son de dos tipos: a) fibrosis difusa secundaria a la acumulación exagerada de fibras en el intersticio y en el espacio perivascular, porque en esa localización su síntesis predomina sobre su degradación, y b) disrupción excesiva de la red de colágeno que rodea a cada cardiomiocito (endomisio) y a grupos de cardiomiocitos (perimisio) porque la degradación de fibras predomina sobre la síntesis en el entorno cardiomiocitario.

Este exceso de fibrosis se asocia con la disfunción diastólica, y la disrupción con la disfunción sistólica. Sin embargo, las relaciones entre las alteraciones del colágeno miocárdico y las alteraciones de la función cardíaca todavía no están claras y no pueden contemplarse aisladas de posibles alteraciones de otros componentes de la matriz extracelular que también influyen en la rigidez de la cámara ventricular durante la diástole (la fibronectina) o la contractilidad sistólica del miocardio (las integrinas).

Finalmente es muy importante destacar, que es «diálogo cruzado» entre fibroblastos y cardiomiocitos el que parece desempeñar un papel tanto en la situación fisiológica como en la patogenia de la cardiopatía hipertensiva y otras enfermedades. ***Por ejemplo, el estiramiento mecánico de cardiomiocitos induce la liberación de Ang II, la cual a su vez provoca la liberación de múltiples factores de crecimiento y citocinas por parte de los fibroblastos y miofibroblastos, que los afectan a ellos mismos por mecanismos autocrinos y a otros tipos celulares de modo paracrino, entre ellos, los cardiomiocitos.*** De este modo, las evidencias disponibles indican que, así como los agentes paracrinos liberados por los fibroblastos cardíacos son relevantes en la inducción de la respuesta hipertrófica del cardiomiocito, las actividades paracrinas de estos últimos son también importantes para la regulación de la función fibroblástica. Además, el corazón posee otros tipos celulares, como células endoteliales, pericitos, células musculares lisas y células del sistema inmunitario, que

también participan en esta red de comunicaciones y que probablemente desempeñan un papel en la patogenia del remodelado miocárdico, que a su vez puede afectar al curso y la progresión de la cardiopatía hipertensiva.

1.3.4. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA CARDIACO INTRACELULAR

Existen numerosos estudios que demuestran que los cardiomiocitos, los fibroblastos y las células de músculo liso vascular sintetizan Angiotensina II intracelularmente¹⁰¹. En el SRAA intracelular cardiaco, el angiotensinógeno y la renina se producen localmente, además de proceder también del torrente circulatorio, y la ECA se expresa asimismo tanto en cardiomiocitos como en fibroblastos; además, los cardiomiocitos expresan receptores de pro-renina, que unen tanto pro-renina como renina y facilitan la síntesis local de Angiotensina II, que ocurre tanto intracelularmente como en el espacio intersticial. La síntesis extracelular de Angiotensina II depende tanto de los receptores de pro-renina como de la ECA. En los cardiomiocitos, la síntesis de Angiotensina II intracelular puede ocurrir en el citoplasma, implicando a la renina y la quimasa, o en vesículas secretoras; la Angiotensina II sintetizada en estas se secretará o se relocará intracelularmente. Los valores altos de glucosa incrementan selectivamente la producción de Angiotensina II intracelular dependiente de quimasa en cardiomiocitos (sin afectar a la concentración intersticial) y su translocación al núcleo, mientras que, por ejemplo, la estimulación betaadrenérgica activa la síntesis de Angiotensina II por vesículas secretoras o en el intersticio¹⁰¹. La Angiotensina II intracelular regula la expresión de angiotensinógeno y renina, con lo que se genera un mecanismo de retroalimentación. Estos datos se han confirmado *in vivo* en corazones de ratas diabéticas, en los que se ha observado que la concentración de Angiotensina II intracelular se reducía con el tratamiento con el inhibidor de renina aliskiren, pero no con el IECA benazepril¹⁰². En los fibroblastos cardiacos, la síntesis de Angiotensina II está catalizada por la renina y por la ECA, como ocurre en el espacio intersticial, y responden también a altas concentraciones de glucosa y a la estimulación adrenérgica incrementando la producción de Angiotensina II tanto intracelular como extracelular. Las concentraciones elevadas de glucosa parecen ser, por lo tanto, un mecanismo común de activación del SRA intracelular, lo que indica un papel importante para este sistema en las complicaciones asociadas a la diabetes, como la cardiomiopatía diabética.

Los estudios con cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos muestran que el sitio de síntesis intracelular de Angiotensina II depende del tipo celular y el estímulo que la desencadena¹⁰³.

La síntesis de Angiotensina II intracelular es dependiente de la renina, las enzimas intracelulares quimasa y catepsina B en células renales y cardiacas y catepsina B en células vasculares de músculo liso^{112, 113}. Mientras que se sabe que la renina se produce en células renales, su expresión en células cardiacas se ha debatido desde hace tiempo. algunos investigadores han podido detectar expresión génica y proteica de esta enzima en cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos.

Tal como ocurre con la concentración de Angiotensina II intracelular, también la concentración de renina intracelular en cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos está incrementada en presencia de alta concentración de glucosa¹⁰⁴ y se sabe, por otro lado, que la hiperglucemia se asocia a una elevada concentración de pro-renina circulante¹⁰⁵, aunque se desconoce si esta puede contribuir a la activación del SRA intracelular observada en la diabetes. Se ha identificado un receptor para la pro-renina que activa no proteolíticamente la pro-renina e interviene en la síntesis de Angiotensina I mediada por renina, a la vez que inicia una cascada de señalización intracelular tras su unión a pro-renina.

Existen datos que demuestran que la pro-renina induce en los cardiomiocitos una cascada de señalización intracelular independiente de Angiotensina II que puede afectar al crecimiento y el desarrollo cardiacos, lo que indica que el incremento de la concentración de pro-renina en la diabetes podría tener mucha relevancia clínica, especialmente en pacientes diabéticos con complicaciones microvasculares. Finalmente, se ha visto que los cardiomiocitos pueden incorporar prorenina circulante, que va a derivar bien en un proceso de aclarado, bien en activarse y generar Angiotensina II¹⁰⁶.

1.3.4.1. Papel de la angiotensina II intracelular en el remodelado cardiaco.

Los efectos descritos anteriormente de la Angiotensina II intracelular en la regulación de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular en células vasculares de músculo liso y el hecho de que es capaz de inducir la constricción aórtica en animales de experimentación¹⁰⁷ indican que la Angiotensina II intracelular puede afectar al tono vascular. Ya que, tal y como se ha comentado con anterioridad, el SRAA intracelular está elevado significativamente en condiciones de diabetes y estudios recientes señalan que es la resistencia celular a la acción de la insulina lo que predispone al incremento del tono vascular característico de la hipertensión en la diabetes, el nexo entre la resistencia a insulina y el incremento del tono vascular podría ser la anormal homeostasis del Ca^{2+} en células vasculares de músculo liso¹⁰¹.

Con relación al papel del SRAA en el remodelado cardiaco, se sabe (mediante ensayos clínicos y estudios con animales de experimentación) que la inhibición farmacológica del SRAA tiene un efecto beneficioso en el remodelado cardiaco¹⁰¹. En cuanto a la función del SRAA tisular, existen datos contradictorios: Existen evidencias que animales transgénicos con concentraciones cardiacas de Angiotensina II 2 veces más altas de lo normal y con valores plasmáticos normales desarrollaban hipertrofia ventricular¹⁰⁸, mientras que por otro lado se objetivaba lo contrario¹⁰⁹; finalmente, y acumulando los datos resultantes de los numerosos estudios realizados, ***se llegó a la conclusión de que el incremento cardiaco de la concentración de Angiotensina II sólo era relevante en condiciones en que también estaba elevada la concentración del receptor AT1¹¹⁰, por lo que, teniendo en cuenta que la Angiotensina II intracelular es un regulador positivo de la expresión de AT1 en cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos¹⁰⁴, la Angiotensina II intracelular podría tener un papel fundamental en el remodelado¹¹¹. Asimismo, se ha demostrado que el SRAA intracelular de los fibroblastos cardiacos se activa por concentraciones altas de glucosa y participa en la formación de la matriz extracelular en estas condiciones, por lo que podría tener un importante papel en la fisiopatología de la fibrosis miocárdica.***

Una característica importante del SRAA intracelular cardiaco es que implica síntesis de Angiotensina II dependiente de quimasa y acciones intracelulares que no van a estar bloqueadas por antagonistas de los receptores AT1, con lo que los IECA y los bloqueadores de los receptores de Angiotensina II sólo serían parcialmente

efectivos en condiciones patológicas en que el SRAA intracelular está activado, como la diabetes. Se ha visto que, en un modelo animal de diabetes inducida por tratamiento con estreptozotocina, hay una elevación significativa de la concentración intracelular de Angiotensina II en cardiomiocitos que podía normalizarse con el tratamiento con el inhibidor de renina aliskiren, pero no con benazepril, ya comentado con anterioridad. Esta activación del SRAA intracelular iba acompañada por un incremento de la apoptosis cardiomiocitaria, el estrés oxidativo y la fibrosis cardíaca, condiciones que podían revertirse parcialmente si se trataba a los animales con candesartán y benazepril (cuya eficacia parcial se debía probablemente a la inhibición de la síntesis y efectos de la Angiotensina II extracelular producida por los fibroblastos cardíacos), pero en las que el aliskiren tenía un efecto más pronunciado.

Por lo tanto, una característica de la diabetes es la activación del SRAA y, aunque las concentraciones circulantes de renina y Angiotensina II estén disminuidas en la diabetes, el SRAA tisular está activado¹⁰¹, lo que indica que ciertos tejidos podrían no secretar los componentes del SRAA en hiperglucemia.

1.3.5. CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL REMODELADO MIOCÁRDICO.

De modo global y a modo de resumen *las lesiones Anatomopatológicas* son las siguientes:

- Con respecto a las *Lesiones de los cardiomiocitos* destaca la *Hipertrofia* ocasionada por:
 - o El aumento de tamaño de los cardiomiocitos que se produce a expensas del aumento del diámetro transversal.
 - o Aumento de tamaño de los núcleos con la pérdida de su aspecto fusiforme.
 - o Aumento en el número de mitoccondrias, del número de vesículas del aparato de Golgi y del número de miofibrillas del citoesqueleto.

Es importante resaltar el aumento del número de núcleos en apoptosis en modelos animales¹¹², esto conlleva una situación de falta de células contráctiles con su consiguiente sustitución por otras células (fibroblastos) y por matriz extracelular sintetizada por las mismas (colágeno, fibronectina...) y por lo tanto contribuyendo al compromiso de la función cardíaca.

- En el intersticio se produce una expansión de su espacio como consecuencia de:
 - o Hiperplasia de los fibroblastos y mastocitos¹¹³. Así como diferenciación a miofibroblastos.
 - o Incremento del depósito de colágeno fibrilar¹¹⁴ (colágeno tipo I y tipo III).
 - o Incremento del depósito de otras proteínas de la matriz extracelular: fibronectina, laminina.

Las arterias de resistencia intramiocárdicas sufren alteraciones en su geometría, apareciendo hipertrofia/hiperplasia de las células de músculo liso vascular que ocupan la capa media con la consiguiente disminución del diámetro de la luz sin cambios aparentes en el diámetro externo del vaso. El remodelado vascular (reorientación de las células de músculo liso) es otra de las lesiones objetivadas.

En la cardiopatía hipertensiva se ha descrito una menor densidad de los vasos de la microcirculación coronaria, hecho que se traduce en un compromiso de los cardiomiocitos hipertrofiados¹¹⁵.

Pero probablemente lo más significativo e importante además de las alteraciones estructurales descritas en los vasos, son las alteraciones funcionales y más concretamente la *disfunción endotelial*^{116,117}. Esta conlleva un incremento de la permeabilidad de la pared con la consiguiente infiltración de células inflamatorias, principalmente linfocitos y macrófagos, así como las moléculas de LDL colesterol y todo ello mediado por citocinas y otras moléculas pro-inflamatorias que ocasionan las lesiones histológicas de la placa de ateroma.

1.4. PATOGENIA DE LA NEFROPATIA DIABÉTICA. PAPEL DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA TISULAR.

1.4.1. EFECTOS NO HEMODINÁMICOS DE LA ANGIOTESINA II SOBRE LA LESION RENAL.

La importancia del SRAA tisular en la patogénesis de la nefropatía diabética está basada en múltiples estudios experimentales y clínicos^{118,119,120}. La Angiotensina II es un potente agente vasoconstrictor que actúa no sólo regulando la hemodinámica sistémica, también, la Angiotensina II generada localmente a nivel renal, produce constricción de las células mesangiales y de las arteriolas glomerulares, sobre todo de la arteriola eferente, lo que conduce a la hipertensión glomerular, que aparece en las fases precoces de la enfermedad diabética y que se ha considerado un importante factor en su desarrollo¹²¹.

En modelos experimentales de nefropatía diabética se ha observado que la reducción de la presión capilar glomerular (Pcg) mediante dieta baja en proteínas o bloqueando el SRA con IECAs produce una clara mejoría en la evolución de las lesiones renales¹²².

Aparte de esta acción hemodinámica intrarrenal, la Angiotensina II también actúa como factor de crecimiento para las células renales, induciendo la expresión y síntesis renal de factores autocrinos y citoquinas, que actúan estimulando la producción de matriz extracelular por las células mesangiales, epiteliales y por los fibroblastos, lo que conduce al desarrollo de fibrosis contribuyendo al progresivo daño renal¹²³.

La Angiotensina II favorece el componente inflamatorio de muchas enfermedades renales incluyendo la nefropatía diabética, estimula la proliferación mesangial y la síntesis de múltiples componentes de la matriz extracelular como: fibronectina, laminina, colágenos I y IV, promoviendo la fibrosis glomerular y túbulo intersticial¹²⁴.

Estos efectos de la activación del SRAA se ejercen a través del estímulo directo en la síntesis de mediadores inflamatorios como IL-6, PAF y los derivados del ácido araquidónico. La Angiotensina II también es un estímulo potente en la síntesis

de varios factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Entre ellos el TGF- $\beta 1$ ejerce un papel fundamental en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular¹²⁵ y además inhibe su degradación a través del incremento de actividad de proteasas.

En la diabetes el incremento en la síntesis de TGF- $\beta 1$ se produce a través de varias vías que incluyen la hiperglicemia, la hipertensión glomerular, proteínas glicosiladas, activación de la proteína quinasa C (PKC) del CTGF del PDGF y el stress mecánico, pero sobre todo a través de la activación del SRA. La Angiotensina II estimula la expresión de genes que estimulan la síntesis de TGF- $\beta 1$ a través de la PKC, y de otras proteínas quinasas como la p38 y de la p27 que es un inhibidor de la quinasa ciclina que detiene el ciclo celular en la fase tardía G1¹²⁶.

Anticuerpos específicos anti TGF- $\beta 1$ han demostrado su eficacia en la prevención de la progresión de la lesión renal en la nefropatía diabética experimental.

Sin embargo, el bloqueo del SRAA es actualmente el arma terapéutica más eficaz para inhibir la síntesis de TGF- $\beta 1$ y se cree que gran parte de los efectos beneficiosos sobre la progresión del daño renal de los bloqueantes del SRAA se ejercen a través de este mecanismo¹²⁷.

La Angiotensina II también estimula la producción de PAI-1. Este inhibidor de la activación del plasminógeno se ha asociado a fenómenos tromboembólicos, interfiriendo el proceso fibrinolítico lo que puede favorecer la progresión de la lesión a nivel tisular renal y cardíaco.

Por otra parte la Angiotensina II estimula la activación de NF- κB factor de transcripción nuclear que está presente en prácticamente todo tipo de células y juega un papel crucial en los procesos inflamatorios y en la apoptosis. En la nefritis experimental la activación de NF- κB resulta en una sobreexpresión de genes proinflamatorios y es muy posible que este efecto renoprotector de los bloqueantes del SRAA pueda tener un importante componente antiinflamatorio a través de la inhibición de los genes proinflamatorios gobernados por el NF- κB ¹²⁸.

Por otra parte, los productos finales de la glicosilación (AGE) tienen igualmente un importante papel en el desarrollo y progresión de la lesión renal en diabetes y estudios recientes han demostrado que el bloqueo del SRAA, ya sea con IECA o con antagonistas del receptor AT-1 de la Angiotensina II (ARAI) disminuye significativamente la producción de AGE1.

Finalmente la Angiotensina II es un potente estímulo para la producción de la hormona retenedora de sodio, aldosterona que además ejerce efectos deletéreos y profibróticos renales y cardíacos mediados igualmente a través del TGF- β 1, y así varios estudios experimentales y clínicos sugieren que el efecto beneficioso sobre la enfermedad renal y cardíaca de los bloqueantes del SRAA pueda ser al menos parcialmente atribuido a la disminución en la síntesis de aldosterona¹²⁹.

1.5. DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Las guías clínica actuales ¹³⁰recomiendan la realización de ECG como test de rutina de primera línea en pacientes hipertensos a pesar de la limitada precisión diagnóstica de los criterios electrocardiográficos en la detección de HVI. Además de contribuir a la estratificación pronóstica y a la toma de decisiones terapéuticas, el ECG puede aportar datos sobre la presencia de sobrecarga, isquemia miocárdica, trastornos de conducción o arritmias, condiciones todas ellas asociadas a un peor pronóstico.

El ETT es el método de elección para diagnosticar la HVI ya que la sensibilidad de los diferentes criterios eléctricos puede ser tan baja como del 7-35% en HVI leve y del 10-50% en pacientes con HVI moderada-severa¹³¹. En un metanálisis publicado por Vaikili y cols.¹³² sobre las implicaciones pronósticas de la HVI, la prevalencia de HVI basal era considerablemente mayor en estudios ecocardiográficos en comparación con los estudios basados en electrocardiograma (ECG): 16-74% vs 1-44%. La prevalencia de HVI detectada ecocardiográficamente en los pacientes del estudio Framingham fue del 16% en varones y del 19 % en mujeres (frente a un 2.9 y 1.5% respectivamente detectada por ECG). En un estudio sobre el tratamiento de la hipertensión arterial leve, prácticamente ninguno de los 844 pacientes tenía criterios electrocardiográficos para HVI mientras que HVI por ETT estaba presente en el 13%

de los varones y en el 20% de las mujeres¹³³

Recientemente se ha publicado una revisión de los estudios publicados en la última década acerca de la prevalencia de la HVI hipertensiva determinada por ECG¹³⁴. Se consideraron un total de 26 estudios con 40.444 pacientes hipertensos tratados y no tratados, objetivándose una prevalencia de HVI entre un 0,6-40%, con una media en la población global del 18%, 24% en varones y 16% en mujeres (OR: 1.38; IC95%: 0.91-2.09; p=0.11). Este estudio destaca el papel del ECG como un examen de primera línea en la identificación de daño subclínico de órgano diana y en la optimización del control de TA en pacientes hipertensos.

A su vez, a pesar de su baja sensibilidad, el ECG tiene significado pronóstico. Pacientes hipertensos con HVI probada ecocardiográficamente que también cumplen criterios eléctricos tienen mayor masa ventricular que aquellos sin los cambios eléctricos esperados¹³⁵. De la misma forma, cambios en el voltaje del ECG a lo largo del tiempo pueden reflejar cambios en la masa ventricular izquierda y correlacionarse con el riesgo cardiovascular.

1.5.1. DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

La HVI puede producir 5 hallazgos característicos en el ECG: incremento del voltaje del QRS, incremento de la duración del QRS, desviación del eje a la izquierda, cambios en la repolarización (ST-T) y alteración en la aurícula izquierda.

Incremento del voltaje: Un aumento en la MVI implica un aumento en la amplitud del voltaje generado por estas fibras. Este efecto resulta en un aumento de la amplitud de las fuerzas positivas (onda R) en derivaciones izquierdas y de las fuerzas negativas (onda S) en derivaciones derechas. La HVI también aumenta la amplitud de la onda R en derivaciones de miembros que recogen estas fuerzas positivas (típicamente I y aVL).

Duración del QRS: Un aumento de la MVI también se traduce en un incremento en la duración del QRS. Este aumento de duración puede ser inespecífico o con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRIHH) completo o incompleto. Por

otra parte, la mayor parte de pacientes con BRIHH tienen HVI subyacente. A su vez, algunas causas de HVI pueden inducir BRIHH por otros mecanismos tales como la calcificación o fibrosis del sistema de conducción que se encuentra próximo al anillo valvular en la estenosis aórtica calcificada.

Desviación del eje: La HVI se asocia habitualmente con un eje horizontal o desviado hacia la izquierda ($\geq -30^\circ$) en el plano frontal. Sin embargo también puede cursar con un eje vertical o desviado a la derecha, especialmente en gente joven o con hipertrofia biventricular.

Anomalías de la repolarización: la HVI severa, especialmente la atribuida a sobrecarga de presión, se asocia frecuentemente a descenso del ST e inversión de la onda T en derivaciones con onda R alta. Este patrón puede deberse a una alteración primaria de la repolarización en el músculo hipertrófico o a isquemia subendocárdica. En una revisión de 886 pacientes con HVI, estos cambios en el segmento ST-T estaban presentes en el 15%, eran mas frecuentes en aquellos con enfermedad coronaria y se asociaban a mayor masa ventricular¹³⁶. En otro estudio de pacientes sin evidencia de enfermedad coronaria, una mayor magnitud en la depresión del segmento ST se correlacionaba con mayor masa ventricular y mayor prevalencia de HVI¹³⁷. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad del descenso del ST para detectar HVI fueron limitadas. En comparación con lo expuesto, la HVI secundaria a sobrecarga de volumen, particularmente insuficiencia mitral o aórtica, se asocia a ondas T prominentes en derivaciones laterales.

Anomalías en la aurícula izquierda: la mayor parte de pacientes con HVI desarrollan anomalías en la despolarización de la aurícula izquierda debido a trastorno de la conducción y crecimiento de la aurícula. Los dos marcadores principales de crecimiento auricular izquierdo son: incremento de la duración de la onda P (≥ 120 ms) u onda P bifásica con componente negativo prominente (≥ 40 ms de duración o ≥ 1 mV en profundidad). La presencia de alteraciones en la onda P puede ser especialmente útil en contexto de BRIHH. En una serie de 220 pacientes que incluía a pacientes con y sin BRIHH, el 92% de aquellos con alteración de la onda P presentaban HVI objetivada por ETT¹³⁸.

El diagnóstico electrocardiográfico de HVI es bastante fiable en presencia de incremento de voltaje y duración del QRS, desviación del eje a la izquierda, alteraciones del segmento ST-T y anomalías de la aurícula izquierda. Sin embargo, no son infrecuentes los falsos positivos y negativos. En presencia de HVI, el voltaje puede

no estar incrementado, sobre todo si la hipertrofia es leve o coexiste con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La sensibilidad es discretamente más baja en mujeres que en hombres¹³⁹ (5.6% vs. 9.0%, $p = 0.075$) y la obesidad se relaciona de forma inversa con la sensibilidad (14.2% en el cuartil de menor Índice de Masa Corporal (IMC) vs 5,7% en el cuartil de mayor IMC; $p < 0.05$). El bloqueo de rama derecha (BRDHH), cuando se asocia con voltajes disminuidos de la onda S en V1 y V2 puede disminuir la sensibilidad de este criterio para HVI. Asimismo, un voltaje aumentado puede darse en sujetos sanos, especialmente en varones jóvenes.

Los criterios electrocardiográficos mas frecuentemente utilizados son los siguientes:

- Índice de Sokolov:

1. La suma de S en V1 y R en V5 o V6 ≥ 35 mm y/o
2. R en aVL ≥ 11 mm.

- **Score de puntos Romhilt-Estes:** este score adjudica diferente puntuación a hallazgos específicos (Tabla 1.) y los suma. Un score de 5 o mayor indica HVI definitiva y un score de 4 indica HVI probable.

Criterio	Puntuación
Onda R en derivación de miembros u onda S ≥ 2.0 mV (20 mm) ó S en V1 o S en V2 ≥ 3.0 mV (30 mm) ó R en V5 o R en V6 ≥ 3.0 mV (30 mm)	3
Cambios en el ST-T típicos de HVI	
Con digital	1
Sin digital	3
Onda P con componente negativo final en V1 ≥ 1 mm de profundidad y duración de 40 ms	3
Desviación del eje a la izquierda $\geq 30^\circ$	2
Duración QRS ≥ 90 ms	1
Deflexión intrínsecoide en V5, V6 ≥ 50 ms (0.05 s)*	1

Tabla 1. Score de puntos Romhilt-Estes *La deflexión intrínsecoide se define como el intervalo comprendido entre el inicio del QRS y el pico de la onda R.

- **Criterios de voltaje de Cornell:** Este criterio más reciente se basa en la correlación con estudios ecocardiográficos designados para detectar un índice de MVI $> 132 \text{ g/m}^2$ en varones y $> 109 \text{ g/m}^2$ en mujeres.

1-Varones: S en V3 + R en aVL $> 28\text{mm}$.

2-Mujeres: S en V3 + R en aVL $> 20\text{mm}$.

La sensibilidad y especificidad de estos criterios varían enormemente dependiendo de la población estudiada y del “gold estándar” empleado (ETT o estudio necrópsico). En general, una estimación conservadora acerca de la sensibilidad de los diversos criterios para detectar HVI moderada-severa se acercaría al 30-60%, con una especificidad en torno al 80-90%.

La monitorización seriada del ECG puede ser de utilidad de forma que cambios en el voltaje pueden indicar cambios en la MVI y correlacionarse con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la disminución de voltaje puede deberse a otras causas como la situación de anasarca, derrame pleural o pericárdico, ganancia de peso o mayor severidad de la enfermedad pulmonar. Por ello la regresión de la HVI deber determinarse por ETT.

1.5.2. DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

La ecocardiografía es hoy en día uno de los métodos de imagen no invasivos más utilizados en la evaluación de la morfología y función cardíaca. En las últimas décadas los métodos y técnicas ecocardiográficas se han incrementado y optimizado considerablemente, lográndose una mejoría en la calidad de la imagen gracias a la introducción de transductores de mayor frecuencia, segundo armónico, equipos totalmente digitales, la aplicación de contrastes y otros avances tecnológicos. Dimensiones, volúmenes y espesores de pared del VI son medidas ecocardiográficas empleadas ampliamente en la práctica clínica y en investigación. La estandarización de la cuantificación de las cavidades ha sido siempre una cuestión controvertida y de gran interés. Por ello la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) junto con la Asociación Europea de Ecocardiografía han elaborado unas recomendaciones para cuantificar las cavidades cardíacas por medio de la ecocardiografía, recientemente actualizadas¹⁴⁰.

A pesar de los avances técnicos que han permitido obtener una mejoría significativa en la calidad de la imagen, la obtención de imagen óptima requiere pericia y prestar atención a ciertos aspectos prácticos de gran importancia. En general, las imágenes obtenidas para la cuantificación de una cavidad pueden no ser óptimas para la medición de otras estructuras cardíacas. La posición del paciente es importante, obteniéndose generalmente imágenes adecuadas con el paciente colocado en decúbito lateral izquierdo con el brazo izquierdo elevado para lograr separación de las costillas. El exceso de movimiento de traslación se puede evitar con una respiración tranquila y si la adquisición de imágenes se realiza al final de una espiración forzada hay que evitar la maniobra de Valsalva, ya que puede degradar la calidad de la imagen. La captura y visualización digital de imágenes debe mostrar imágenes óptimas a una velocidad de por lo menos 30 frames/sg. En la práctica clínica diaria se puede considerar representativo para la medición un solo ciclo cardíaco siempre que el paciente esté en ritmo sinusal. Si está en fibrilación auricular habrá que tomar varios latidos. Cuando los intervalos R-R son muy irregulares puede ser útil realizar el promedio con ciclos adicionales. En el caso de latidos ectópicos prematuros auriculares o ventriculares se deben evitar las medidas del latido postectópico porque la longitud del ciclo cardíaco previo puede influir en el volumen ventricular y el falso acortamiento de las fibras.

1.5.2.1. Cálculo de medidas lineales y volumétricas del Ventrículo izquierdo.

Con frecuencia, el tamaño y función del VI se estiman aún visualmente, quedando sometido a una no despreciable variabilidad interobservador y a la habilidad propia del que lo interpreta. Por eso es aconsejable de forma regular compararlo con medidas cuantitativas, especialmente cuando la variabilidad conlleva diferentes valores de función ventricular izquierda. De la misma forma, conviene contrastar la medición cuantitativa con la estimación visual, para evitar sobrevalorar las medidas cuantitativas que dependen de estructuras valoradas en una única imagen estática.

Para obtener medidas lineales del septo interventricular (SIV), pared posterior (PP) y medidas internas del ventrículo izquierdo (VI) como sus diámetros telesistólico (DTSVI) y telediastólico (DTDVI), la valoración debe hacerse desde el plano paraesternal eje largo, tomando el eje menor del ventrículo a nivel de la cúpula de las valvas mitrales. Estas medidas pueden realizarse mediante el modo 2D o el modo M guiado por 2D (Figura 6.)

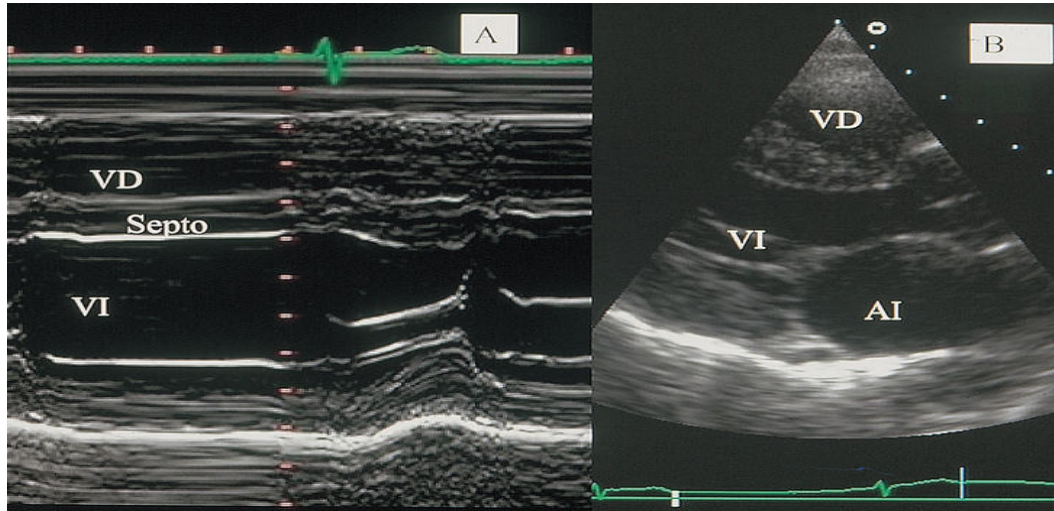


Figura 6. Medición de VI en modo M (A) guiado por 2D en eje largo plano paraesternal (B)

El modo M, por su elevada frecuencia de pulso, tiene una resolución temporal excelente, es altamente fiable en ventrículos con morfología normal y permite separar estructuras, tales como trabéculas adyacentes a la pared posterior, falsos tendones en el lado izquierdo del septo, aparato tricuspídeo o banda moderadora del lado derecho del SIV, con respecto al endocardio subyacente. Como limitaciones, es posible que no pueda alinearse el cursor en modo M perpendicular al plano eje largo, lo cual es mandatorio para obtener medidas del verdadero eje menor del ventrículo. Alternativamente, las dimensiones del VI pueden adquirirse en el plano paraesternal eje corto, con modo 2D o modo M guiado por 2D, emplazando el cursor perpendicular al SIV y PP. (Figura 7.)

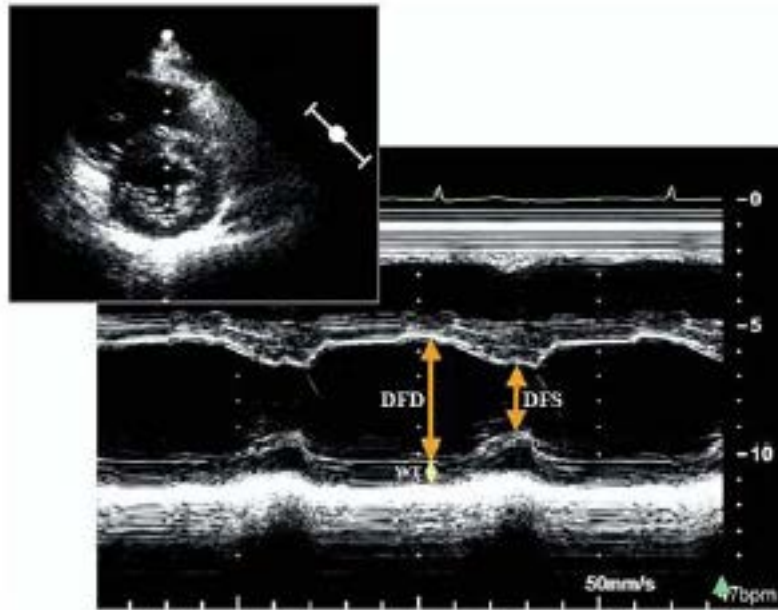


Fig.7. Medición de VI en modo M guiado por 2D en eje corto plano paraesternal.

El modo 2D se utiliza fundamentalmente en pacientes con enfermedad coronaria y alteraciones de la contractilidad segmentaria. Las medidas se toman considerando también la menor dimensión del VI, a nivel de las cuerdas tendinosas, atravesándose así el SIV debajo del tracto de salida del VI, permitiendo una valoración global en ventrículos con contracción simétrica y una evaluación de la contractilidad segmentaria basal en ventrículos con alteraciones de la motilidad. Las medidas lineales con el modo 2D son algo menores que las realizadas con el modo M, con el límite del diámetro telediastólico de VI de 5.2 cm en vez de 5,5 cm y un límite de normalidad de fracción de acortamiento también menor (0.18 vs 0.25).

Los avances en el procesado de las imágenes, tanto con uno como con otro modo han permitido medir las dimensiones de la cavidad o el grosor de pared directamente a partir de la interfase tejido-sangre y no mediante la distancia entre los ecos provenientes de los bordes, tal y como se hacía previamente.

Los volúmenes ventriculares basados en mediciones lineales pueden ser inexactos porque implica asumir una forma geométrica fija del VI, como una elipse alargada, lo cual no es aplicable a gran parte de patologías cardiacas. Por ello se prefieren los modos 2D y 3D. El método más utilizado para el cálculo de volúmenes mediante el modo 2D, es el método biplano de sumación de discos (regla modificada de Simpson). La medición de volúmenes se basa en el trazado de la interfase entre el

miocardio compacto y la cavidad ventricular. Los planos más importantes para la cuantificación en modo 2D son el plano paraesternal eje corto a nivel de los músculos papilares y el plano apical de 2 y 4 cámaras. Las medidas volumétricas requieren el trazado manual de los bordes endocárdicos (que deben, por tanto, ser perfectamente visualizados para evitar errores) excluyendo los músculos papilares en la medición de la MVI. El borde basal del VI debe trazarse mediante una línea que una la inserción de las valvas en los bordes lateral y septal del anillo valvular en el plano apical 4 cámaras y los borde anterior e inferior en el 2 cámaras (Figura 8.). La telediástole se define como el inicio del QRS o mediante el fotograma que sigue al cierre de la válvula mitral o el fotograma en el ciclo cardiaco en el cual la dimensión del VI es mayor. La telesístole se identifica como el fotograma que precede a la apertura mitral o aquél en el que la dimensión ventricular es menor. Debe evitarse el acortamiento del VI que infraestimaría las medidas y la adquisición de imágenes debería intentar maximizar las área ventriculares. Un método alternativo al Simpson para el cálculo de los volúmenes ventriculares cuando la definición endocárdica del ápex impide el correcto trazado, es el método área-longitud, en el que se asume que el VI tiene forma de bala. El área transversal de VI se mide mediante planimetría en el eje corto paraesternal y la longitud del ventrículo desde el punto medio del plano del anillo valvular hasta el ápex en plano apical 4 cámaras (Figura 9).

En caso de ventana acústica subóptima pueden utilizarse contrastes que permitirían una mejor delineación endocárdica, especialmente cuando dos o más segmentos endocárdicos contiguos no se visualizan correctamente en el plano apical. Los valores volumétricos obtenidos con la utilización de contraste son algo mayores a aquellos en los que no se utiliza contraste y cercanos a los descritos con resonancia magnética nuclear (RMN) cardiaca¹⁴⁰. Hay que tener precaución con la sombra acústica que puede aparecer en los segmentos basales del VI, en presencia de altas concentraciones de contraste.

La ventaja del modo 3D es que no asume patrones geométricos, no se afecta por el posible acortamiento del ápex y en pacientes con buena calidad de imagen las medidas son precisas y reproducibles por lo que debería utilizarse si está disponible (Figura. 10).

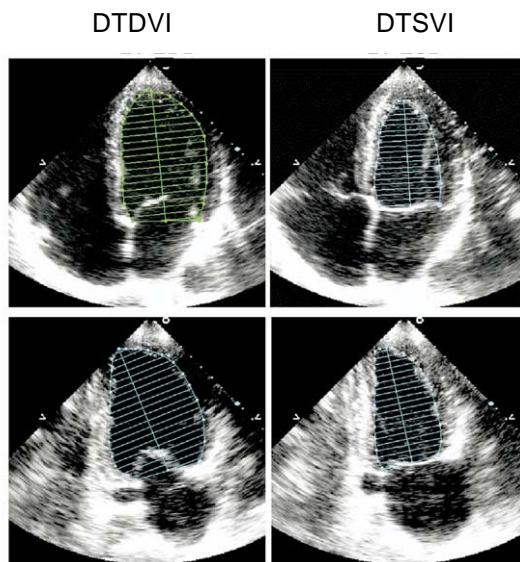


Figura 8. Medidas del DTDVI y DTSVI en plano apical 4 cámaras (dos fotogramas superiores) y plano apical 2 cámaras (dos fotogramas inferiores).

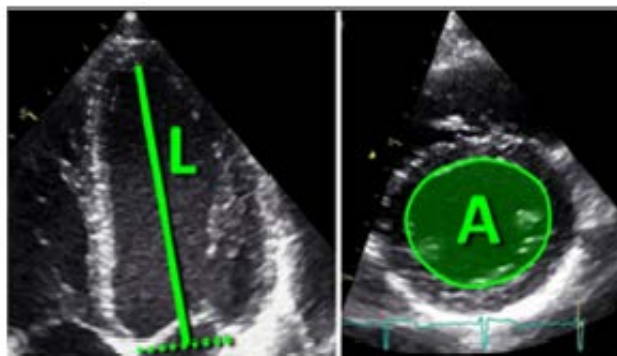


Figura 9. Método área-longitud para cálculos volumétricos en modo 2D.

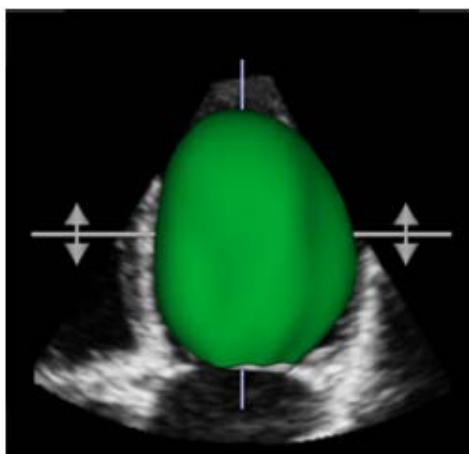


Fig. 10. Modo 3D

1.5.2.2. Cálculo de la Masa Ventricular Izquierda.

Todos los algoritmos de cálculo de la MVI realizados a partir de medidas ecocardiográficas, tanto en modo M como en modo 2D se basan en el cálculo de la sustracción del volumen de la cámara ventricular izquierda del volumen delimitado por el epicardio, para la obtención del volumen de la capa muscular. El volumen de la capa muscular se convierte en masa multiplicando por un factor de densidad miocárdica. La cuantificación de la masa requiere, por tanto, la identificación precisa de la interfase entre la sangre y el endocardio y entre el epicardio y el pericardio.

Hasta el momento, la mayor parte de los cálculos de la MVI se realizan utilizando medidas lineales obtenidas en modo M guiado por 2D o en modo 2D. El modo M permite una mejor definición de los bordes, siempre que el haz de ultrasonidos esté adecuadamente alineado y la forma del ventrículo se aproxime a la normalidad. El modo 2D define mejor la forma del ventrículo e identifica alteraciones en la contractilidad segmentaria, sin embargo tiene mayor limitación en cuanto a que tiene una menor resolución lateral y menor frecuencia de pulso. No obstante, los avances en el procesado de la imagen, particularmente el segundo armónico ha mejorado la calidad de las mediciones en este modo. El 2D suele emplearse en los pacientes con enfermedad cardiovascular en los que la forma del VI puede jugar un papel crítico en la estimación de masa. Los planos empleados en el modo 2D son paraesternal y apical, dependiendo de la fórmula empleada.

El modo M orientado mediante el modo 2D ha sido el mas comúnmente empleado en la medición de la MVI, obteniéndose las imágenes perpendicularmente al eje longitudinal, ligeramente por encima del nivel de músculo papilar. La preferencia por este método se basa en la facilidad técnica y su disponibilidad en el momento en el que fueron realizados la mayoría de los estudios. Hoy en día, la variabilidad atribuible a la medición durante y tras el procedimiento que existían en equipos antiguos han disminuido considerablemente debido a la imagen digitalizada. A pesar de ello, se considera que el modo M puede infraestimar la MVI hasta en 20 gramos.

Dado que el modo 3D es el único método ecocardiográfico que mide directamente los volúmenes, se puede considerar como un método apropiado para medir la MVI. Sin embargo, son pocos los estudios que han determinado su utilidad práctica, viabilidad y valor pronóstico en entornos clínicos a gran escala. De ahí que en las últimas guías de la ASE para la cuantificación de las cavidades cardiacas se ha establecido que los valores disponibles sobre la MVI medida por ecocardiografía 3D en sujetos normales no son suficientes para establecer unos valores de referencia.

Además, los continuos avances en resolución temporal y espacial de la ecocardiografía 3D influirá también en los valores normales y en la variabilidad de las medidas.

1.5.2.2.1. Medición en modo 2D.

Se basa fundamentalmente en la fórmula de área-longitud y en el modelo de elipse truncada, como fue descrito en 1989 en el documento de la American Society of Echocardiography (ASE) de cuantificación del VI. Ambos métodos han sido validados en animales y comparando ecocardiogramas premórbidos con el peso del VI medido en estudio necrópsico. Se fundamentan en la medida del área miocárdica a nivel del músculo papilar. Se traza el epicardio para obtener el área total (A_1) y el endocardio para el área 2 (A_2). El área miocárdica se calcula mediante la diferencia: $A_m = A_1 - A_2$. Asumiendo un área circular, el radio sería: $b = \sqrt{A_2/\pi}$ y secundariamente puede calcularse el grosor medio de pared: $t = \sqrt{A_1/\pi} - b$. La MVI puede calcularse con cualquiera de las fórmulas descritas en la figura 11. En presencia de alteraciones extensas de la contractilidad segmentaria puede utilizarse el método biplano de Simpson, aunque éste depende de la correcta definición del epicardio y endocardio, lo cual no siempre es sencillo.

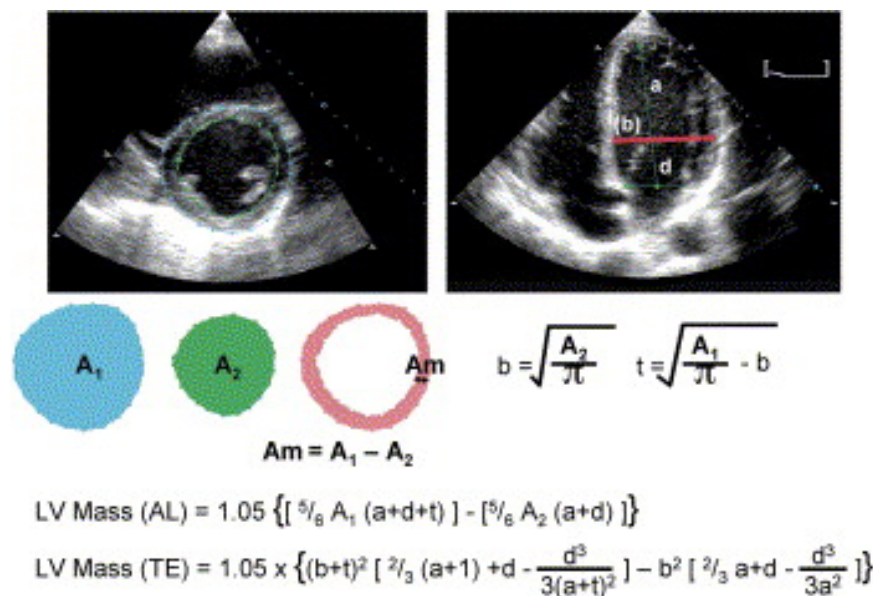


Figura 11. Dos métodos de estimación de la MVI basada en la fórmula área-longitud y modelo de la elipse truncada, desde el plano paraesternal eje corto (izquierda) y apical cuatro cámaras (derecha).

1.5.2.2.2. Medición en modo M

Las señales de ultrasonidos son remarcadas donde las superficies cambian de densidad, permitiendo la definición de los límites entre las diversas capas de tejido. La inclusión o exclusión de estos ecos de la interfase de la cavidad ventricular o pared miocárdica puede provocar discrepancias en la medida global (Figura 12.). La medición inicial estándar en modo M recomendaba la inclusión de los bordes como parte del septo interventricular (SIV) y la exclusión del borde epicárdico de la pared posterior¹⁴¹:

$$\text{MVI (Troy)} = 1.05 ([\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV}]^3 - [\text{DTDVI}]^3) \text{ gramos (g)}.$$

Investigadores de la universidad de Pensilvania desarrollaron un criterio (la Convención Penn), según el cual los bordes no eran incluidos en la medida del grosor parietal pero sí eran considerados como parte de la cavidad ventricular¹⁴²:

$$\text{MVI (Penn)}: 1.04 ([\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV}]^3) - 13.6 \text{ g}.$$

Este criterio infraestimaba la MVI comparada con la valoración en modo M realizada por la ASE. Esta última es la más aceptada en cuanto a definición de bordes, convirtiéndose en la recomendación estándar para las estimaciones en modo M y utilizando el borde inicial de cada capa¹⁴³:

$$\text{MVI (Ase)} = 0.8 \times \{1.04[(\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV})^3 - (\text{DTDVI})^3]\} + 0.6 \text{ g}.$$

Esta fórmula es apropiada para pacientes sin excesiva distorsión de la geometría ventricular (por ejemplo paciente hipertensos). Dado que esta fórmula requiere la elevación al cubo de la medición inicial incluso errores pequeños pueden magnificarse.

Con respecto a estas fórmulas, deben señalarse ciertas limitaciones: los estudios de necropsia en los que están basados tienen un tamaño de muestra limitado, las fórmulas pueden no ser adecuadas en caso de ventrículos con morfología alterada en los que es preferible el modo 2D, los valores de corte pueden ser diferentes según la fórmula empleada y la correlación de la estimación de la masa por ecocardiografía con el estudio necrópsico puede ser tan solo moderada, tal y como se demuestra en un estudio postmortem realizado por Bachenberg y cols.¹⁴⁴, en el que compara la estimación de la MVI por ecocardiografía-modo M (según formulas de Penn y ASE) con la MVI en estudio postmortem, objetivándose un coeficiente de correlación de 0.58-0.67. La desviación era mayor cuanto mayor era la MVI.

En los últimos años, la resolución espacial del ETT ha aumentado considerablemente, mejorando la calidad de la imagen. La mayor parte de este progreso se debe fundamentalmente al desarrollo del segundo armónico que ha incrementado la tasa señal/ruido, recibiendo únicamente las frecuencias armónicas. Aunque este avance tecnológico está disponible en la mayor parte de los equipos hoy en día, su precisión potencial para evaluar la MVI continúa siendo pobre¹⁴⁵. La estimación de la masa utilizando el segundo armónico puede causar un incremento de la masa ajustada por área de superficie corporal de hasta un 26% cuando se compara con los métodos convencionales de medición¹⁴⁶. Cuando se analizan estudios seriados en un determinado paciente, las diferencias en las dimensiones de las cavidades atribuibles a cambios en la imagen desde la medición estándar al segundo armónico son menores que la variabilidad intra e interobservador. No obstante, el segundo armónico es ampliamente utilizado en los laboratorios de ecocardiografía en la actualidad, sobre todo en pacientes con mala ventana acústica.

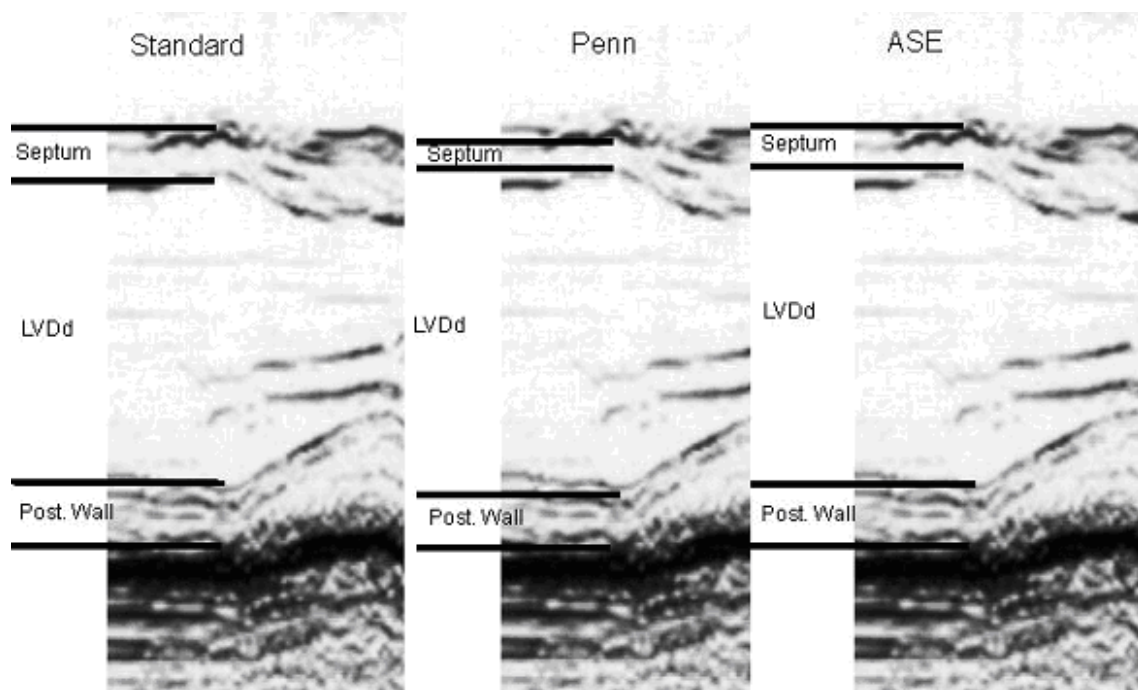


Figura 12. Inclusión/exclusión de bordes en la medición de la MVI según las tres fórmulas descritas.

1.5.2.3. Ajuste de la Masa Ventricular Izquierda por altura/área de superficie corporal

Tanto el tamaño como el hábito corporal se asocian claramente a las dimensiones y la masa del VI. Se han estudiado diversos parámetros para normalizar o ajustar la masa al tamaño corporal tales como altura, peso, área de superficie corporal (ASC), índice de masa corporal (IMC) y masa libre de grasa. El método mejor de ajuste es aún controvertido. Diferentes criterios de ajuste según el tamaño corporal con sus consiguientes puntos de corte pueden dar lugar a una prevalencia de HVI variable. Aunque la corrección por ASC ha sido la mas empleada en los ensayos clínicos, este método infraestima la prevalencia de HVI en paciente obesos o con sobrepeso. La capacidad para detectar HVI en este tipo de pacientes se incrementa ajustando por variables alométricas relacionadas con la altura. La altura, derivada de modelos de regresión en sujetos normales de De Simone y cols., parece ofrecer la estimación mas precisa de la HVI, particularmente en pacientes obesos¹⁴⁷. Zoccali y cols. encontraron el ajuste por altura como el mejor predictor de eventos cardiovasculares en un grupo de pacientes sometidos a diálisis¹⁴⁸. Liao y cols estudiaron 988 pacientes e identificaron una tasa aumentada de mortalidad en aquellos con criterios de HVI según ajuste por ASC y por altura. Los pacientes clasificados simultáneamente como HVI por criterios de ASC y altura tenían incrementada la MVI media y triplicada la tasa de muerte, mientras que aquellos clasificados como HVI solo por criterios de altura no mostraron mayor incidencia de eventos cardiovasculares¹⁴⁹. En resumen, parece prudente aplicar criterios de normalización que ajusten por masa corporal, tales como altura o altura, especialmente en estudios en los que se cuestione el impacto de la obesidad. Sin embargo, no hay datos concluyentes acerca de la capacidad de predicción de eventos cardiovasculares de dicho ajuste.

1.5.2.4. Valores de referencia y puntos de corte

La determinación de puntos de corte en una variable biológica para definir anormalidad es siempre una fuente de controversia. La definición de lo que constituye una MVI anormal no es una excepción a esta regla. Como la mayor parte de variables biológicas, la MVI se distribuye en una curva normal. Según esto podría considerarse diagnostico de HVI en aquellos pacientes que se encuentran en el extremo derecho de la distribución gaussiana, es decir, más allá de dos desviaciones estándar de los valores de referencia en individuos normales. Los valores de referencia para

dimensiones lineales del VI se han obtenido de población de varones adultos afroamericanos, indios y de raza blanca, con peso normal, normotensos y no diabéticos, y se describen en la tabla 2 y tabla 3. De los estudios a partir de los cuales se obtienen estos datos, destaca el publicado por Ilter y cols., en el que se realiza estudio ecocardiográfico a 176 indios americanos participantes del Strong Heart Study (afroamericanos y de raza blanca en su mayoría y de entorno rural) y se comparan con 237 residentes neoyorquinos (en su mayoría de raza blanca)¹⁵⁰. Se trata de población sana (peso y TA normal así como ausencia de diabetes, enfermedad valvular, alteraciones de la contractilidad segmentaria o utilización de medicación cardiovascular) y muy dispar en cuanto a etnia y estilo de vida. Los autores no encuentran diferencias significativas en cuanto a dimensiones y función de VI entre ambos grupos, con un límite superior de normalidad (percentil 98) en cuanto a MVI de 96 g/m² en mujeres y 116 g/m² en varones. La MVI era discretamente más elevada en mujeres indioamericanas que en las neoyorquinas (71 g/m² vs 65g/m², p<0.001; 32 g/m² vs 28g/m², p<0.001) tras ajuste por covariables (edad, ASC, presión sistólica y frecuencia cardíaca). Sin embargo, en el caso de los varones, la MVI era ligeramente superior en los neoyorquinos (34 vs 31 g/m², p=0.012) tras ajuste por covariables (edad y presión arterial media). Esta diferencia de pequeña magnitud (6 g/m²) y de carácter opuesto en uno y otro sexo prácticamente descarta una influencia consistente de la raza o entorno rural o urbano en los valores de la MVI en población aparentemente sana. Por otra parte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de MVI entre la población blanca o afroamericana del grupo neoyorquino.

En función de los datos obtenidos, se establecen unos rangos de referencia para diversos parámetros ecocardiográficos aplicables a diversas poblaciones y se determinan valores de anormalidad de grado leve (2-3 desviaciones estándar), moderada (3-4 desviaciones estándar) o severa (>4 desviaciones estándar)(tabla 2 y tabla 3). Es destacable que en 1997 se produjo la muerte cardiovascular en el 0.5% de los participantes del Strong Heart Study con MVI normal, en 1.5% de aquellos con MVI levemente anormal, en 3.7% de los pacientes con MVI moderadamente anormal y del 8.3% en pacientes con MVI severamente elevada (p<0.001) (Devereux y cols., datos no publicados).

Aunque la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las medidas de grosor del VI para detección de HVI son menores que para el cálculo de la MVI, en

ocasiones es más sencillo en la práctica clínica identificar la HVI midiendo un incremento del grosor del SIV y de la PP¹⁵¹.

MUJERES.	Rango referencia	Alt. leve	Alt. moderada	Alt. severa
Método lineal				
MVI, g	67–162	163–186	187–210	≥211
MVI/ASC, g/m ²	43–95	96–108	109–121	≥122
MVI/altura, g/m	41–99	100–115	116–128	≥129
MVI/altura ^{2,7} , g/m ^{2,7}	18–44	45–51	52–58	≥59
GRP, cm	0.22–0.42	0.43–0.47	0.48–0.52	≥0.53
SIV, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥1.6
PP, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥1.6
Método 2D				
MVI, g	66–150	151–171	172–182	>193
MVI/ASC, g/m ²	44–88	89–100	101–112	≥113

Tabla 2 . Límites de referencia y rango de valores para la masa y geometría del VI en Mujeres. Alt: Alteración; MVI: Masa Ventricular Izquierda, ASC: Area de Superficie Corporal; GRP: Grosor Relativo de Pared, SIV: Septo Interventricular; PP: Pared Posterior.

1.5.2.5. Patrones geométricos

Además del concepto de HVI, existen parámetros utilizados en el cálculo de la MVI que cobran importancia en cuanto a su respuesta fisiopatológica en el proceso adaptativo del VI en las sobrecargas de presión y volumen. Esta respuesta es diferente para cada componente ya que la sobrecarga de presión incrementaría el grosor de pared y la de volumen dilataría la cámara ventricular. Estas diferencias no pueden evaluarse exclusivamente mediante el cálculo de la MVI.

HOMBRES.	Rango referencia	Alt. leve	Alt. moderada	Alt. severa
Método lineal				
MVI, g	88–224	225–258	259–292	≥293
MVI/ASC, g/m ²	49–115	116–131	132–148	≥149
MVI/altura, g/m	52–126	127–144	145–162	≥163
MVI/altura ^{2.7} , g/m ^{2.7}	20–48	49–55	56–63	≥64
GRP, cm	0.24–0.42	0.43–0.46	0.47–0.51	≥0.52
SIV, cm	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥1.7
PP, cm	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥1.7
Método 2D				
MVI, g	96–200	201–227	228–254	>255
MVI/ASC, g/m ²	50–102	103–116	117–130	≥131

Tabla 3 . Límites de referencia y rango de valores para la masa y geometría del VI en Mujeres. Alt: Alteración; MVI: Masa Ventricular Izquierda, ASC: Area de Superficie Corporal; GRP: Grosor Relativo de Pared, SIV: Septo Interventricular; PP: Pared Posterior.

El grosor de pared y su relación con el tamaño de la cámara ventricular izquierda ha sido considerado como medida de HVI desde hace más de 30 años¹⁵². El cálculo del grosor relativo de pared (GRP) mediante la fórmula $(2 \times PP) / DTDVI$ (donde PP: Pared Posterior y DTDVI: Diámetro Telediastólico de VI) añadido a la MVI, ha permitido establecer diversos patrones geométricos que definen de forma más precisa la respuesta adaptativa del VI a la sobrecarga de presión/volumen. Así, el incremento de la MVI asociado a un $GRP \geq 0.42$ se le denomina hipertrofia concéntrica (HC) mientras que si se asocia a un $GRP \leq 0.42$ se le considera hipertrofia excéntrica (HE). Este parámetro permite asimismo reconocer el patrón de remodelado concéntrico (RC), aquel con masa normal y $GRP \geq 0.42$, frente a aquellos que tienen geometría normal en caso de MVI normal y $GRP \leq 0.42$ (Fig.13).

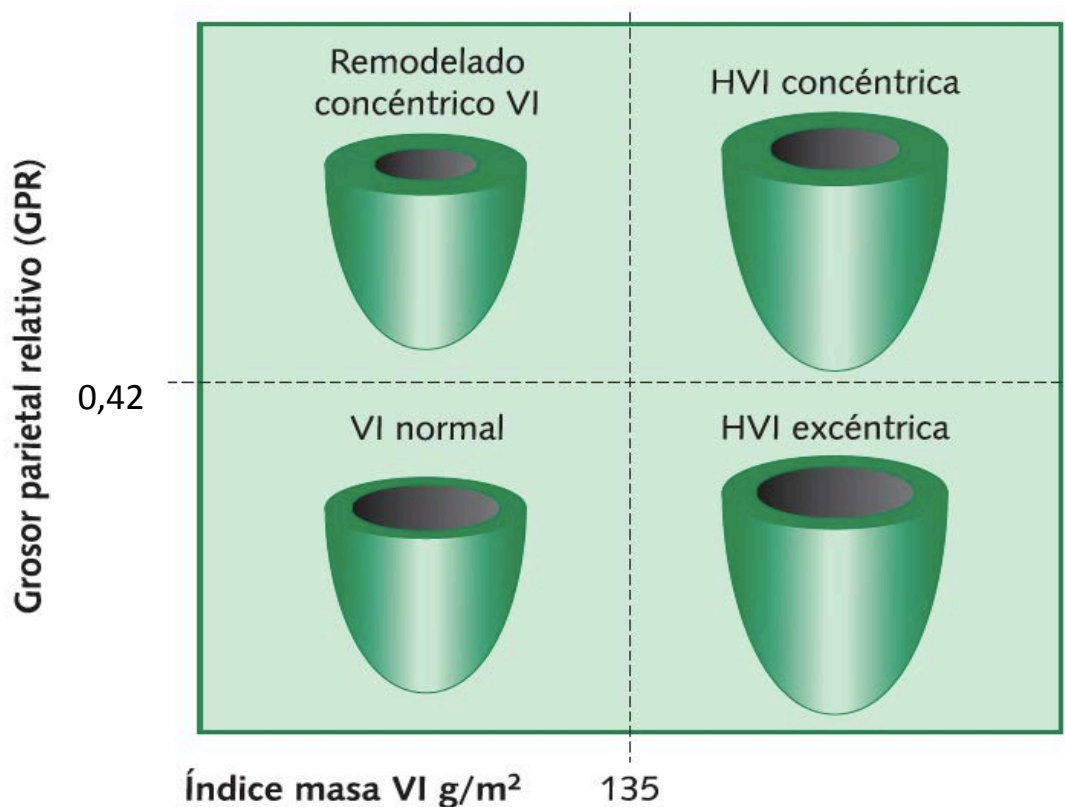


Fig.10. Patrones geométricos

1.6. DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Aunque la disfunción diastólica no es infrecuente en pacientes con una pared ventricular de grosor normal, la hipertrofia del VI se encuentra entre sus principales causas. En pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, puede observarse hipertrofia concéntrica (incremento de la masa y del engrosamiento parietal relativo) o remodelado concéntrico (masa normal con incremento del engrosamiento parietal relativo). Por el contrario, la hipertrofia excéntrica del VI, suele estar presente en pacientes con Fracción de Eyección disminuida. Debido a la alta prevalencia de hipertensión, especialmente en la población anciana, la hipertrofia del VI es habitual y la cardiopatía hipertensiva es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca diastólica. El método más preciso así como laborioso, de medición de la masa del VI es la ecocardiografía tridimensional. No obstante, es posible medir este parámetro en la mayoría de los pacientes, por medio de la ecocardiografía bidimensional (2D) empleando las guías recientemente publicadas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (American Society of Echocardiography)¹⁵³. El ecocardiograma,

mediante la técnica de Doppler, permite estudiar la función diastólica. En los últimos años ha habido un aumento considerable del interés por su estudio debido a las claras implicaciones en el manejo de estos pacientes. No obstante, sigue siendo un problema complejo su estudio. La diástole se define como el período de tiempo durante el cuál el miocardio pierde su capacidad para generar fuerza y acortamiento y vuelve a un estado de longitud y fuerza sin estrés (Figura 14). Se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y su duración suele ser de dos tercios del ciclo cardíaco en reposo. Por extensión, la disfunción diastólica ocurre cuando estos procesos se prolongan, se ralentizan o se hacen de forma incompleta. No obstante, esto no implica la existencia de insuficiencia cardíaca. Se define la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada o Insuficiencia cardíaca diastólica un síndrome caracterizado por los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, una función sistólica preservada, medida ésta como fracción de eyección y una función diastólica anormal. Desde un punto de vista conceptual este síndrome tiene lugar cuando la cámara ventricular no puede aceptar un volumen adecuado durante la diástole, con una presión diastólica normal, para mantener un volumen latido adecuado a las demandas metabólicas. Estas alteraciones se deben a un deterioro en la relajación ventricular y/o a un aumento de la rigidez de la cámara ventricular.

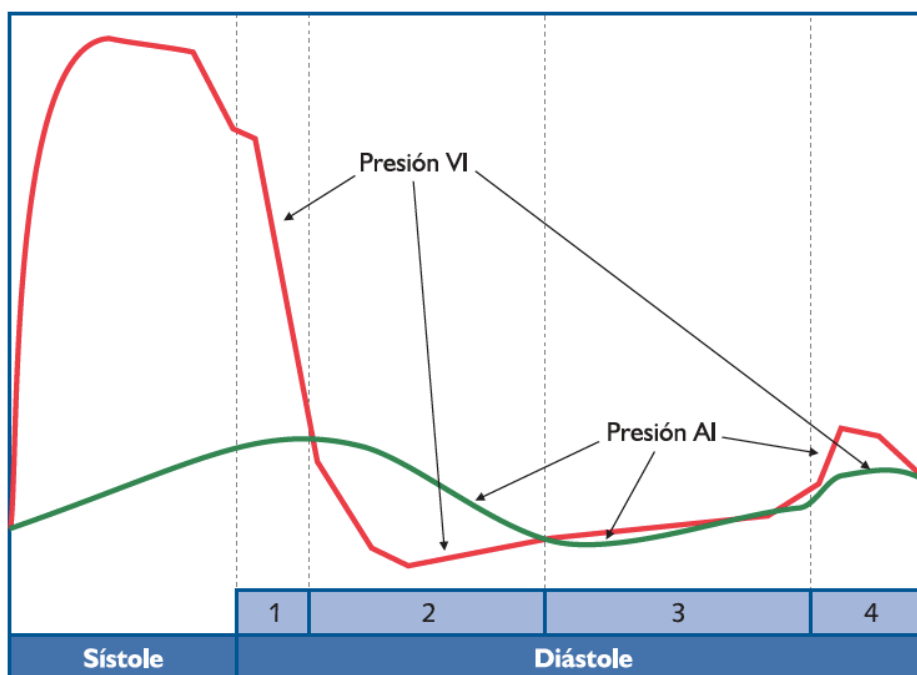


Figura. 14. Fases del ciclo cardíaco. La línea continua representa la presión ventricular. La línea intermitente representa la presión auricular medida simultáneamente. 1: relajación isovolumétrica. 2: llenado precoz. 3: diástasis. 4: contracción auricular.

Los parámetros que permiten determinar la función diastólica son los siguientes:

- Flujo Mitral.
- Flujo Venoso Pulmonar.
- Velocidad de Propagación en Flujo Modo-M Color.
- Velocidades Anulares Diastólicas Temprana y Tardía con Doppler Tisular.

1.6.1. FLUJO MITRAL.

1.6.1.1. Adquisición.

Para obtener las velocidades de flujo mitral, y así evaluar el llenado del VI, se utiliza el Doppler pulsado (PW) en la vista apical de 4 cámaras. Las imágenes de flujo color pueden ayudar al alineamiento óptimo del haz ultrasonico, particularmente cuando el VI se encuentra dilatado. Para asegurar la obtención de las velocidades máximas, las velocidades pico E (diastólica temprana) y A (diastólica tardía) deben evaluarse primero con Doppler continuo (CW) , antes de la aplicación del PW. Se utiliza el PW con un volumen de muestra de 1 a 3 mm , que se coloca entre los extremos de las valvas de la válvula mitral durante la diástole, para registrar un perfil de velocidad bien definido (Figura 15). Es importante la optimización de los parámetros de ganancia espectral de la imagen y del filtro de pared, para lograr una imagen clara del inicio y el final del flujo transmitral. Pueden registrarse ondas del flujo mitral de excelente calidad en casi todos los pacientes. Los registros de la velocidad del flujo mitral espectral deberían ser obtenidos inicialmente a velocidades de barrido de 25 a 50 mm/s para la determinación de la variación respiratoria de las velocidades de flujo, como puede verse en los pacientes con enfermedades pulmonares o pericárdicas. Si no se registra variación, la velocidad de barrido puede incrementarse a 100 mm/s, al final de la espiración, y promediarse en 3 ciclos cardíacos consecutivos.

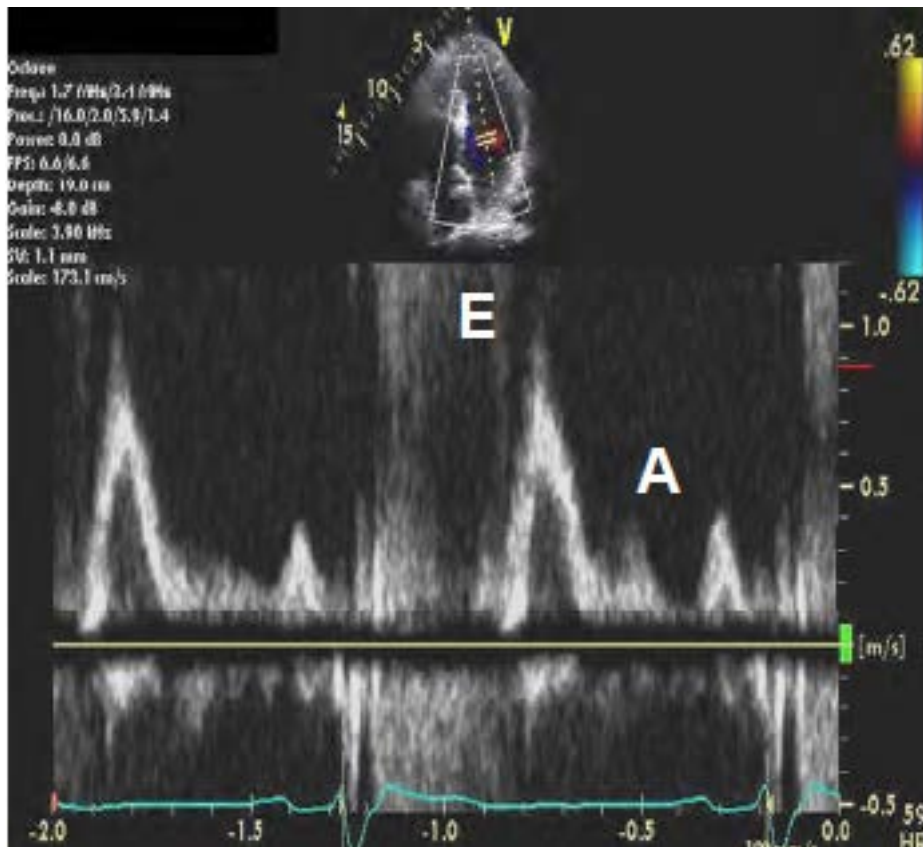


Figura 15. Llenado Mitral con Doppler Pulsado.

1.6.1.2. Parámetros del Flujo Mitral.

Las primeras mediciones del flujo mitral incluyen las velocidades pico de llenado temprano (onda E) y llenado diastólico tardío (onda A), la relación o cociente E/A, el tiempo de desaceleración (TD) del flujo de llenado temprano, y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), el cual se calcula colocando el cursor del Doppler CW en el tracto de salida del VI para visualizar simultáneamente el final de la eyección aórtica y el inicio del flujo mitral. Las siguientes mediciones incluyen, la duración de la onda A mitral (obtenida a nivel del anillo mitral), el tiempo de llenado diastólico, la integral de velocidad-tiempo de la onda A, y la integral de velocidad-tiempo del flujo mitral total (así como la fracción de llenado auricular) con el volumen de muestreo a nivel del anillo mitral.

El flujo mesodiastólico es una señal cuyo reconocimiento es importante. Pueden observarse velocidades bajas en sujetos normales, pero cuando éstas se encuentran incrementadas (≥ 20 cm/s) pueden indicar un retardo marcado en la

relajación del VI así también como la elevación de las presiones de llenado.

Los valores normales viene reflejados en la tabla 4.

1.6.1.3. Patrones y Hemodinámica del Flujo Mitral.

Los patrones de flujo mitral son identificados por la relación E/A mitral y el TD. Estos incluyen la relajación normal, la alteración de la relajación del VI, el patrón de llenado pseudonormal, y el patrón de llenado restrictivo del VI.

La determinación del patrón pseudonormal puede ser dificultosa cuando sólo se emplean las velocidades del flujo mitral. De manera adicional, a veces se observan patrones menos típicos, tales como el patrón de flujo mitral trifásico.

Las variantes más anormales de fisiología diastólica y de llenado del VI son observadas frecuentemente en los pacientes ancianos con hipertensión severa de larga data o en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Es un hecho bien establecido que la velocidad de flujo E mitral refleja principalmente el gradiente de presión AI-VI durante la diástole temprana, y por lo tanto se ve afectada por la precarga y las alteraciones en la relajación del VI.

La velocidad de flujo A mitral refleja el gradiente de presión AI-VI durante la diástole tardía, y se ve afectada por la distensibilidad del VI y la función contráctil de la AI. El TD de la onda E esta influenciado por la relajación del VI, las presiones diastólicas del VI luego de la apertura de la válvula mitral, y por la compliance del VI (es decir, la relación entre la presión y el volumen del VI). Las alteraciones en los volúmenes de fin de sístole y/o de fin de diástole del VI, el rebote elástico del VI, y/o las presiones diastólicas del VI afectan directamente las velocidades (ej: la onda E) y los intervalos de tiempo (ej: el TD y el TRIV) del flujo mitral.

AÑOS.

Medición	16-20	21-40	41-60	>60
TRIV (ms)	50 ± 9 (32-68)	67 ± 8 (51-83)	74 ± 7 (60-88)	87 ± 7 (73-101)
Relación E/A	1,88 ± 0,45 (0,98-2,78)	1,53 ± 0,40 (0,73-2,33)	1,28 ± 0,25 (0,78-1,78)	0,96 ± 0,18 (0,6-1,32)
TD (ms)	142 ± 19 (104-180)	166 ± 14 (138-194)	181 ± 19 (143-219)	200 ± 29 (142-258)
Duración de A (ms)	113 ± 17 (79-147)	127 ± 13 (101-153)	133 ± 13 (107-159)	138 ± 19 (100-176)
Cociente S/D en la VP	0,82 ± 0,18 (0,46-1,18)	0,98 ± 0,32 (0,34-1,62)	1,21 ± 0,2 (0,81-1,61)	1,39 ± 0,47 (0,45-2,33)
Ar de la VP (cm/s)	16 ± 10 (1-36)	21 ± 8 (5-37)	23 ± 3 (17-29)	25 ± 9 (11-39)
Duración de Ar de la VP (ms)	66 ± 39 (1-144)	96 ± 33 (30-162)	112 ± 15 (82-142)	113 ± 30 (53-173)
e' septal (cm/s)	14,9 ± 2,4 (10,1-19,7)	15,5 ± 2,7 (10,1-20,9)	12,2 ± 2,3 (7,6-16,8)	10,4 ± 2,1 (6,2-14,6)
Cociente e'/a' septal	2,4*	1,6 ± 0,5 (0,6-2,6)	1,1 ± 0,3 (0,5-1,7)	0,85 ± 0,2 (0,45-1,25)
e' lateral (cm/s)	20,6 ± 3,8 (13-28,2)	19,8 ± 2,9 (14-25,6)	16,1 ± 2,3 (11,5-20,7)	12,9 ± 3,5 (5,9-19,9)
Cociente e'/a' lateral	3,1*	1,9 ± 0,6 (0,7-3,1)	1,5 ± 0,5 (0,5-2,5)	0,9 ± 0,4 (0,1-1,7)

Tabla 4. Valores normales de las mediciones diastólicas realizadas por Doppler. Los datos son expresados como media ± DE (intervalo de confianza del 95%). J Am Soc Echocardiogr 2009;22:107-133

1.6.2. FLUJO VENOSO PULMONAR.

1.6.2.1. Adquisición.

Las imágenes de Doppler PW del flujo venoso pulmonar son tomadas en la vista apical de 4 cámaras, y contribuyen en la evaluación de la función diastólica del VI. Las imágenes de flujo en color son útiles para localizar adecuadamente el volumen de muestreo en la vena pulmonar superior derecha. En la mayoría de los pacientes, los mejores registros Doppler son obtenidos al angular el transductor hacia arriba tal que se vea la válvula aórtica. Un volumen de muestreo de 2 a 3 mm es colocado >0,5 cm dentro de la vena pulmonar para el registro óptimo de las ondas espectrales. Los ajustes del filtro de pared deben ser lo suficientemente bajos como para visualizar el inicio y el cese de la onda de A de flujo reverso de la vena pulmonar (Ar). El flujo venoso pulmonar puede obtenerse en más del 80% de los pacientes ambulatorios, aunque la tasa de factibilidad es mucho menor en un contexto de cuidados intensivos. Los artificios de la motilidad parietal de la AI, causados por la contracción auricular, constituyen el principal problema técnico, interfiriendo con la visualización precisa de la velocidad de la onda Ar. Se recomienda que los registros espectrales sean obtenidos a velocidades de barrido de 50 a 100 mm/s al final de la espiración, y que las mediciones incluyan un promedio de 3 o más ciclos cardíacos consecutivos.

1.6.2.2. Parámetros.

Las mediciones de las ondas del flujo venoso pulmonar incluyen la velocidad sistólica (S) pico, la velocidad anterógrada diastólica (D) pico, el cociente S/D, la fracción de llenado sistólico ($\text{Sintegral tiempo-velocidad} / [\text{Sintegral tiempo-velocidad} + \text{Dintegral tiempo-velocidad}]$) y la velocidad Ar pico en diástole tardía. Otras medidas son la duración del flujo Ar, la diferencia de tiempo entre la Ar y la duración de la duración de la onda A mitral ($\text{Ar} - \text{A}$) y el TD en D. Existen dos flujos sistólicos (S1 y S2), los cuales son más evidentes cuando existe una prolongación del intervalo PR, ya que S1 se relaciona con la relajación auricular. El flujo S2 debe ser usado para computar el cociente entre las velocidades pico sistólica y diastólica (Figura. 16).

Los valores normales viene determinada en la tabla 4.

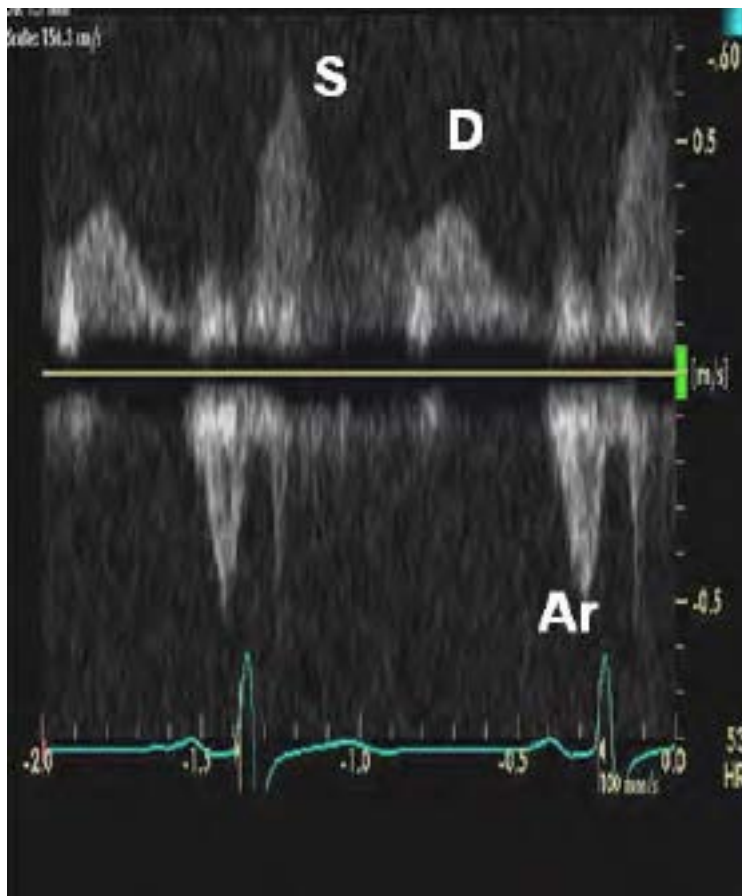


Figura 16. Flujo Venoso Pulmonar con Doppler Pulsado.

1.6.2.3. Determinantes Hemodinámicos.

La velocidad del flujo S1 se ve influenciada principalmente por los cambios en la presión de la AI y por la relajación y contracción de dicha cámara, mientras que el flujo S2 se relaciona con el volumen de eyección y la propagación de la onda pulsátil en el árbol de la AP. La velocidad del flujo D depende de los cambios en el llenado y la distensibilidad del VI y cambios en paralelo con la velocidad E mitral.

La velocidad y duración de la Ar venosa pulmonar dependen de las presiones diastólicas tardías del VI, la precarga auricular, y la contractilidad de la AI.⁶² Un descenso en la distensibilidad de la AI y un incremento en la presión de la AI disminuyen la velocidad S e incrementan la D, resultando en un cociente $S/D < 1$, una fracción de llenado sistólico $< 40\%$ ⁶³ y un acortamiento del TD de la onda D, usualmente < 150 ms.

Con incrementos en la PFDVI, la velocidad y duración de la Ar se incrementan, así como la diferencia entre la duración de la Ar y la duración de la onda A mitral. La fibrilación auricular presenta una onda S atenuada y ausencia de la velocidad de Ar.

1.6.3. VELOCIDAD DE PROPAGACIÓN EN FLUJO MODO-M COLOR.

1.6.3.1. Adquisición y Parámetros.

El enfoque más ampliamente utilizado para medir la propagación del flujo dentro del VI, de válvula mitral a ápex (transmitral) es el método de la pendiente, el cual (Figura 17.) parece tener la menor variabilidad.

La adquisición de las imágenes es realizada en la vista apical de 4 cámaras, utilizando imágenes de flujo color con un sector cromático estrecho, ajustando la ganancia para evitar el ruido. La línea de registro del modo-M es colocada en el centro de la columna de sangre que entra en el VI, desde la válvula mitral hacia el ápex.

Luego, la línea basal del flujo de color se desplaza, para disminuir el límite de Nyquist tal que el jet central de mayor velocidad se vea de color azul. La velocidad de propagación de flujo (V_p) es medida como la pendiente de la línea sobre la primera

velocidad de aliasing durante el llenado temprano, medido entre el plano de la válvula mitral y un punto 4 cm distal, dentro de la cavidad del VI.

Alternativamente, la pendiente de la transición desde la ausencia de color hasta la visualización de color puede ser medida. Una $V_p > 50$ cm/s es considerada normal.

También es posible estimar el gradiente de presión mitral-apical en forma no invasiva, por medio del modo-M Doppler color tomando en cuenta las fuerzas de inercia, pero este enfoque es complicado y no es factible de realizar de forma rutinaria en la práctica clínica.

Los valores normales figuran en la tabla 4.

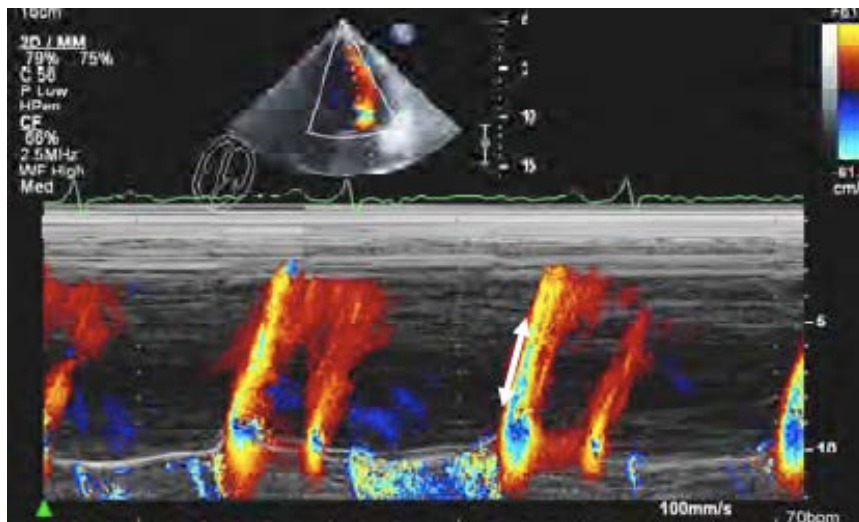


Figura 17. Imagen en Modo M-color de la Velocidad de propagación.

1.6.3.2. Determinantes Hemodinámicos.

De modo similar a lo que sucede con el llenado transmitral, el llenado intracavitario normal del VI se ve dominado por una onda temprana y una onda de llenado inducido por la contracción auricular.

La mayor parte de la atención se ha centrado en la onda de llenado diastólico temprana, debido a que se modifica marcadamente durante la relajación retardada que caracteriza a la isquemia miocárdica y a la falla del VI. En el ventrículo normal, la

onda de llenado temprano se propaga rápidamente hacia el ápex y es impulsada por un gradiente de presión entre la base y el ápex del VI. Este gradiente representa una fuerza de succión y ha sido atribuido a la restauración de las fuerzas y a la relajación del VI. Durante la insuficiencia cardíaca y la isquemia miocárdica, existe un enlentecimiento de la propagación del flujo transmitral, debido a una reducción en la succión apical.

Sin embargo, la evaluación e interpretación del llenado intraventricular en la práctica clínica se ven complicadas por el gran número de variables que determinan el flujo intraventricular. No sólo la fuerza de impulso, las fuerzas de la inercia y la fricción viscosa, sino que también la geometría, la función sistólica, y la asincronía contráctil juegan roles importantes.

Además, el flujo ocurre en múltiples y rápidamente cambiantes direcciones, formando patrones de vórtice complejos. La lenta propagación del flujo transmitral en un ventrículo insuficiente es atribuida en parte a los vórtices anulares que se mueven lentamente hacia el ápex. En este contexto, la relación entre la Vp transmitral y el gradiente de presión intraventricular es más complicada. La complejidad del flujo intraventricular y las limitaciones de las técnicas actuales de imágenes, hacen difícil relacionar los patrones de flujo intraventricular con la función miocárdica del VI en forma cuantitativa.

1.6.4. VELOCIDADES ANULARES DIASTÓLICAS TEMPRANA Y TARDÍA CON DOPPLER TISULAR.

1.6.4.1. Adquisición.

Las imágenes de Doppler tisular pulsado (IDT PW) , se utilizan para adquirir las velocidades del anillo mitral, y son adquiridas en las vistas apicales (Figura 18) .

Aunque las velocidades anulares también pueden obtenerse por medio de IDT color, este método no es el recomendado, ya que los estudios de validación fueron realizados con el Doppler PW.

El volumen de muestreo debe posicionarse sobre o no mas allá de 1 cm de distancia a los sitios de inserción septal y lateral de las valvas mitrales, realizando los ajustes necesarios (usualmente, de 5 a 10 mm) para cubrir el movimiento longitudinal

del anillo mitral en sístole y diástole.

Debe prestarse atención a los parámetros de ganancia de Doppler espectral, ya que las velocidades anulares poseen una alta amplitud de señal. La mayoría de los sistemas ecocardiográficos actuales poseen parámetros Doppler predeterminados para la escala de velocidad adecuada, así como parámetros de filtro de pared preconfigurados para la visualización de las velocidades anulares.

En general, la escala de velocidad debe configurarse a aproximadamente 20 cm/s por encima y debajo de la línea basal de velocidad cero, aunque pueden necesitarse parámetros menores cuando existe una disfunción severa del VI y las velocidades anulares están marcadamente disminuídas (ajustar escala en 10 a 15 cm/s).

Debe haber una angulación mínima ($<20^\circ$) entre el rayo de ultrasonido y el plano de motilidad cardíaca. Las ondas en IDT pueden ser obtenidas en casi todos los pacientes (más del 95%) independientemente de la calidad de las imágenes 2D. Se recomienda que los registros espectrales sean obtenidos a una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/s al final de la espiración, y que las mediciones reflejen el promedio de 3 o más ciclos cardíacos consecutivos.

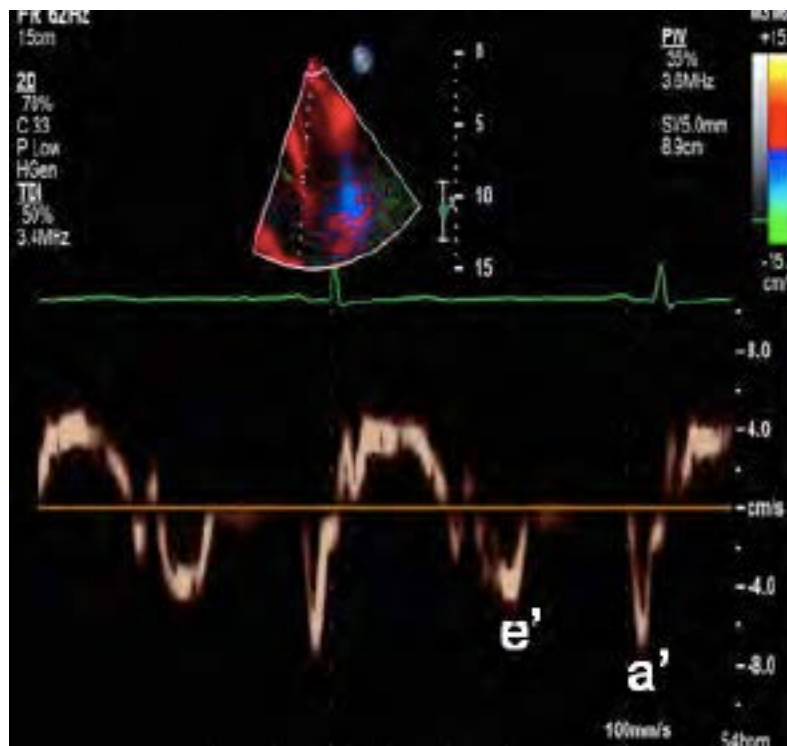


Figura 18. Registro de Doppler Tisular Mitral Septal.

1.6.4.2. Parámetros.

Las primeras mediciones incluyen las velocidades sistólica (S), diastólica temprana, y diastólica tardía.

La velocidad anular diastólica temprana ha sido expresada como Ea, Em, E' o e', y la velocidad diastólica tardía como Aa, Am, A' o a'.

La medición de los intervalos de aceleración y TD de e', así como las tasas de aceleración y desaceleración, no parecen contener información incremental a la velocidad pico sola,⁹¹ y no necesitan ser registradas rutinariamente. Por otro lado, el intervalo entre el complejo QRS y el inicio de e' se ve prolongado en los casos de relajación alterada del VI, y puede proporcionar información incremental en poblaciones especiales.

Dada la influencia de la función regional sobre estas velocidades e intervalos, para la evaluación de la función diastólica global del VI, se recomienda adquirir y medir las señales de Doppler tisular al menos en los lados septal y lateral del anillo mitral, y su promedio.

Una vez adquiridas las velocidades de flujo mitral, las velocidades anulares y los intervalos de tiempo, es posible computar intervalos y cocientes adicionales. Estos cocientes incluyen el e'/a' anular y el E/e' (velocidad de flujo mitral E sobre e' de Doppler tisular). Este último cociente juega un rol importante en la estimación de las presiones de llenado del VI.

Para predecir las presiones de llenado del VI es preferible utilizar la velocidad e' promedio obtenida en los lados septal y lateral del anillo mitral. Dado que la e' septal suele ser menor que la e' lateral, el cociente E/e' utilizando señales septales suele ser mayor que el obtenido por medio de la e' lateral, por lo tanto, deben aplicarse diferentes valores de corte según la FE del VI, así también como según la ubicación de e'. Aunque a veces se utilizan mediciones en un sitio único en pacientes con función sistólica del VI globalmente normal o anormal, es imperativo, en presencia de disfunciones regionales, utilizar la velocidad e' promedio (septal y lateral). Además, es útil considerar el rango en el que cae el cociente. En el caso del E/e' septal, un valor <8 suele asociarse con presiones de llenado del VI normales, mientras que un

cociente >15 se asocia con presiones de llenado aumentadas. Cuando el valor se encuentra entre 8 y 15, deben utilizarse otros índices ecocardiográficos. Varios estudios recientes han hallado que en pacientes con fracción de eyección normal, las señales laterales con Doppler tisular (E/e' y e'/a') tienen la mejor correlación con las presiones de llenado del VI y con los índices (obtenidos invasivamente) de rigidez del VI. Estos estudios favorecen el uso de señales laterales de Doppler tisular en esta población.

El $TE-e'$ es particularmente útil en situaciones en las que el flujo e' pico tiene sus limitaciones, y el promedio de 4 sitios anulares para este intervalo de tiempo, es más preciso que la medición en un solo sitio.

Los contextos clínicos en los cuales es ventajoso emplear este índice incluyen a los sujetos con función cardíaca normal o aquellos con enfermedad mitral, y cuando el cociente E/e' se encuentra entre 8 y 15. En particular, un cociente $TRIV/TE-e' <2$ posee precisión razonable en identificar a los pacientes con incrementos en las presiones de llenado del VI.

Los valores normales vienen reflejados en la tabla 4.

1.6.4.3. Determinantes Hemodinámicos.

Los determinantes hemodinámicos de la velocidad e' incluyen la relajación del VI, la precarga, la función sistólica, y la presión mínima del VI.

Se ha observado una asociación significativa entre e' y la relajación del VI en estudios realizados en animales¹⁵⁴ y humanos¹⁵⁵.

Para la precarga, las presiones de llenado del VI ejercen un efecto mínimo sobre e' en la presencia de alteración de la relajación del VI.

Por otro lado, ante una relajación normal o aumentada del VI, la precarga incrementa la onda e' .

Por lo tanto, en pacientes con enfermedad cardíaca, el valor de e' puede ser utilizado de manera correcta, por el efecto de la relajación del VI sobre la velocidad

mitral E; y el cociente E/e' puede ser aplicado para predecir las presiones de llenado del VI.

Los principales determinantes hemodinámicos de a' incluyen la función sistólica de la AI y la Presión telediastólica del VI (PTDVI), de tal manera que un incremento en la contractilidad de la AI lleva a un incremento en la velocidad a' , mientras que un incremento en la PTDVI lleva a un descenso de a' .

Ante una relajación alterada del VI, e independientemente de la presión en la AI, la velocidad e' se encuentra reducida y retrasada, tal como se observa en el punto de cruce de las presiones AI-VI.

Por otra parte, en el patrón pseudonormal o con llenado restrictivo del VI, la velocidad E mitral ocurre más temprano. Por consiguiente, en los casos de disfunción diastólica, el intervalo de tiempo entre el inicio de E y e' se prolonga. Estudios en animales y humanos han demostrado que el intervalo (TE- e') depende fuertemente de la constante de tiempo de la relajación del VI y de la presión mínima de dicha cavidad.

1.7. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y SUS IMPLICACIONES PRONÓSTICAS. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.

La HVI constituye un poderoso predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular través de sus efectos sobre la función ventricular, circulación coronaria y arritmogénesis. Numerosos estudios han documentado la relación de la HVI (detectada bien mediante ECG o Ecocardiografía) con futura morbimortalidad. Destacar en este aspecto el metanálisis publicado por Vakili y cols. en 2001 que puso asimismo de manifiesto el poder predictivo de la HVI, independientemente de las covariables examinadas o del carácter clínico o epidemiológico de las muestras. Incluyó 20 estudios con 48.545 pacientes en los que se evaluó la morbilidad y mortalidad cardiovascular en función de la HVI determinada bien por ECG o por ETT. Respecto a la HVI determinada por ECG y morbilidad cardiovascular, se incluyeron 6

estudios con 14.450 pacientes (la mayoría varones, edad ≥ 49 años) con un grado variable de HVI (desde un 6% en estudio Framingham a un 35% en varones hipertensos), describiéndose un riesgo de eventos cardiovasculares 1.6-4 veces mayor en pacientes con HVI. En el caso de HVI determinada por ETT se incluyeron 3 estudios prospectivos con 3651 pacientes (edad media ≥ 43 años, en su mayoría varones), con una prevalencia de HVI entre un 16% en población Framingham y un 44% en población con HTA no complicada y un riesgo relativo de morbilidad cardiovascular entre un 1.5 y un 3.5. Con respecto a la mortalidad y la HVI determinada por ECG, se evaluaron 3 estudios con 38.262 pacientes (edad ≥ 48 años, mayoría varones) con prevalencia de HVI entre 5-44% y un riesgo de mortalidad por cualquier causa de 1.5-6.8 en población con HVI basal. En el caso de HVI determinada por ETT, se incluyeron 7 estudios con 5.478 pacientes (edad media ≥ 50 años, mayoría varones) con una prevalencia de HVI entre 16-74% y un riesgo de mortalidad por cualquier causa asociado con la HVI entre 1 y 8. El riesgo relativo global de mortalidad por cualquier causa, considerando la HVI por criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos ¹⁵⁶.

Por otro lado hay que pensar que una regresión en la HVI conllevaría un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Esto se ha puesto de manifiesto en diversos estudios que han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular asociado a la reducción de la HVI mediante el empleo de fármacos antihipertensivos, determinada por Ecocardiografía o ECG. Esta mejoría en el pronóstico de los pacientes hipertensos hace que la regresión de la HVI sea uno de los objetivos fundamentales del tratamiento de la HTA en la actualidad ^{157,158,159,160}.

Durante las últimas 4 décadas han sido publicados más de 1.000 estudios experimentales y clínicos acerca de la regresión de la HVI. En general, se ha puesto una mayor atención en evaluar si los agentes antihipertensivos difieren en su habilidad para reducir la masa ventricular izquierda y particularmente si distintas drogas regresan la HVI además de reducir la presión arterial.

De los más de 500 ensayos en humanos se desprende que la HVI disminuye si la presión sanguínea desciende y que esto sucede con la mayoría de los fármacos antihipertensivos a excepción de los vasodilatadores periféricos como la hidralazina y el minoxidil.

Además hay que destacar que sólo en unos pocos se han seguido criterios

suficientemente estrictos para obtener información fiable.

Dejando a un lado a los ARAlI, que se comentan más adelante y haciendo referencia a los estudios extensos y de diseño adecuado que aportan información más fiable destacamos los estudios ELVERA TRIAL¹⁶¹, PRESERVE TRIAL¹⁶² y FOAM TRIAL¹⁶³. Estos estudios han demostrado una regresión equivalente con inhibidores de la ECA (lisinopril, enalapril y fosinopril, respectivamente) y antagonistas del calcio (amlodipino, nifedipino y amlodipino, respectivamente). El estudio de Agabiti-Rosei y cols¹⁶⁴ demostraron una regresión equivalente de la masa del ventrículo izquierdo con un antagonista del calcio (lacidipino) y un betabloqueante (atenolol).

En cuanto a los diuréticos, el único estudio con la potencia estadística suficiente¹⁶⁵ revela una eficacia significativa de indapamida; este mismo estudio también reveló superioridad de indapamida con respecto al inhibidor de la ECA enalapril. Dado que se trata del único estudio en el que se ha comprobado que un inhibidor de la ECA no provoca una reducción de la masa del ventrículo izquierdo, no pueden extraerse conclusiones sobre la eficacia comparativa de los diuréticos frente a los inhibidores de la ECA en cuanto a la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Por lo que gran parte del arsenal de antihipertensivos han logrado disminuir la HVI con mayor o menor eficacia.

Con respecto a los metaanálisis realizados, todos ellos demuestran que los fármacos que bloquean el SRAA, y más concretamente los ARAlI, son superiores a los antihipertensivos convencionales en relación con la reducción de la HVI. El metaanálisis más significativo publicado por Klingbeil y cols¹⁶⁶ incluía por primera vez una mayor cantidad de datos de los estudios con bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARAlI). En este metaanálisis se incluyó a 3.767 pacientes de 146 grupos de tratamiento activo y a 346 pacientes de 17 grupos de placebo. Todos los estudios eran aleatorizados, doble ciego, controlados y en grupos paralelos y utilizaban la ecocardiografía para el diagnóstico. Los resultados se ajustaron en función de la presión arterial y la duración del tratamiento. El índice de masa de VI se redujo un 13 % con los ARAlI, un 11% con los antagonistas del calcio, un 10% con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), un 8% con los diuréticos y un 6% con los betabloqueantes (Figura 19). Las diferencias en la reducción de la masa ventricular izquierda entre las cinco clases de fármacos antihipertensivos fueron estadísticamente significativas ($p=0,004$). En la comparación pareada entre las clases de fármacos, los ARAlI, los antagonistas del calcio y los IECA redujeron el índice de

masa ventricular izquierda significativamente más que los betabloqueantes.

Del mismo modo, en el Cardiovascular Irbesartan Project este ARAll se comparó con el betabloqueante atenolol en relación con las variables cardiovasculares intermedias. Se evaluaron 240 pacientes con HTA esencial (32% de varones con $MVI > 134 \text{ g/m}^2$ y 42% de mujeres con $MVI > 110 \text{ g/m}^2$) tratados con irbesartán o atenolol durante 18 meses. El IMVI se redujo de forma significativa en sujetos con MVI basal en el cuartil mas alto en el grupo del irbesartán (-8.4 g/m^2 , $p=0.05$) pero no en grupo del atenolol, llegando al rango superior de la normalidad de los parámetros ECG-HVI¹⁶⁷.

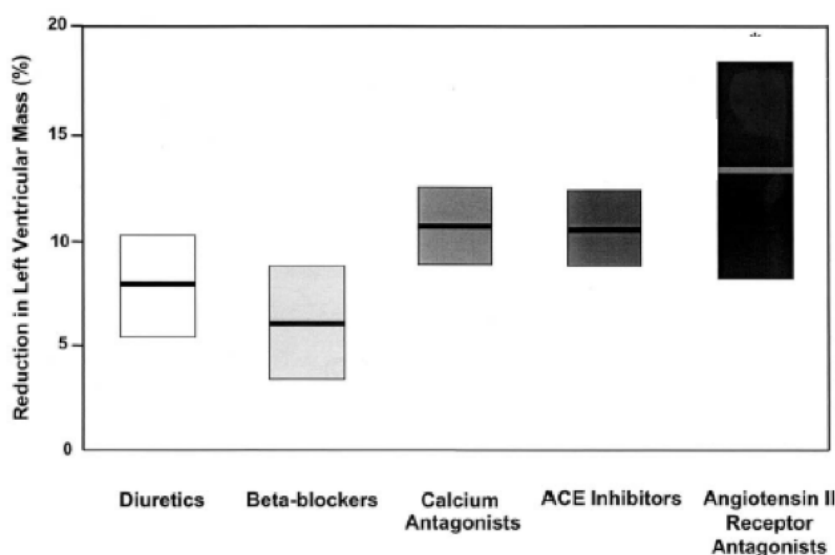


Figura 19. % Reducción de MVI. Am J Med 2003;115:41-6.

Además de estos metaanálisis, existen datos adicionales procedentes del estudio LIFE. El estudio LIFE es un estudio a gran escala en el que se asignó de manera aleatoria a 9.193 pacientes un régimen de tratamiento antihipertensivo con losartán o con atenolol. La población presentaba un alto riesgo de episodios cardiovasculares cuando, aparte de la hipertensión, el principal criterio de inclusión era la hipertrofia ventricular izquierda, valorada según los criterios ECG. Durante un seguimiento medio de 4,8 años el 11% de los pacientes hipertensos tratados con losartán y el 13% de los tratados con atenolol alcanzaron la variable principal compuesta (muerte, infarto miocárdico, ictus), lo cual refleja una reducción del 13 % del riesgo relativo con el tratamiento con losartán¹⁶⁸. Análisis posteriores revelaron que

alrededor de la tercera parte del beneficio de losartán en comparación con atenolol podía atribuirse a una mayor reducción de la hipertrofia del VI. Ésta se valoró utilizando los criterios ECG. Losartán redujo el producto Cornell-QRS en un 10 % y el índice Sokolow-Lyon en un 16%. La reducción fue tan sólo del 4% y el 8 %, respectivamente, en el grupo tratado con atenolol. Seis meses después de iniciarse el tratamiento este efecto ya se había vuelto significativo. Cabe destacar que la diferencia entre los efectos de losartán y atenolol fue evidente durante todo el período de seguimiento de 4,8 años. En otras palabras, la superioridad de los ARA II respecto a la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda no disminuye con el paso del tiempo.

Es importante destacar que en este estudio la presión arterial era prácticamente idéntica en los dos grupos de tratamiento. Además, el análisis demostró que los efectos eran independientes de la presión arterial. Por tanto, los resultados de este estudio reflejan un efecto del bloqueo del SRAA sobre la hipertrofia ventricular independiente de la presión arterial, en comparación con el bloqueo de los receptores beta.

Destacar también el estudio de Malmqvist y cols evaluaron los efectos de irbesartán y el atenolol durante 11 meses en 114 pacientes con HVI ($IMVI > 131 \text{ g/m}^2$ en varones y $> 100 \text{ g/m}^2$ en mujeres). El IMVI se redujo de forma progresiva con ambos agentes, siendo la reducción significativamente mayor con el irbesartán (16 vs 9%, $p < 0.01$)¹⁶⁹.

El estudio REGAAL comparó el efecto del losartán y atenolol en 225 pacientes con $MVI > 120 \text{ g/m}^2$ (varones) y $> 105 \text{ g/m}^2$ (mujeres) durante un seguimiento de 9 meses. El losartán disminuyó la MVI de forma significativa (-6.6 g/m^2 , $p < 0.01$) mientras que el atenolol no tuvo efecto significativo (-3.7 g/m^2 , $p = \text{ns}$)¹⁷⁰.

Yasunary y cols. evaluaron los efectos del valsartán comparado con amlodipino en el IMVI y marcadores inflamatorios en 104 pacientes con HTA y HVI ($> 134 \text{ g/m}^2$ en varones y $> 110 \text{ g/m}^2$ en mujeres) durante un seguimiento de 8 meses. A pesar de efectos similares sobre la TA, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el valsartán y el amlodipino en el IMVI (descenso medio de 16.0 g/m^2 vs 1.2 g/m^2 respectivamente; $p < 0.01$) y también en los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ($p < 0.01$)¹⁷¹.

El estudio CATCH¹⁷², un estudio europeo multicéntrico diseñado para comparar los efectos del candesartán y enalapril en 239 pacientes hipertensos con MVI aumentada ($>120\text{g/m}^2$ en varones, $>100\text{g/m}^2$ en mujeres), demostró que candesartán y enalapril reducían la MVI de forma similar (en 15.0g/m^2 y 13.1g/m^2 respectivamente) en comparación con las cifras basales.

El subestudio ecocardiográfico del LIFE¹⁷³ fue diseñado para valorar la habilidad del losartán para reducir la MVI en mayor grado que el atenolol en un periodo de 5 años. Se realizaron 457 ecocardiografías en pacientes tratados con losartán y 459 en pacientes tratados con atenolol. La terapia con losartán indujo una mayor reducción del IMVI tras ajuste por IMVI basal, TA basal y TA durante el tratamiento (-21.7 vs -17.7g/m^2 , $p=0.02$). La diferencia se mantuvo en diferentes subgrupos, con HVI basal leve o severa, en mayores o menores de 65 años y en varones y mujeres.

Por otro lado la disponibilidad de metodologías incruentas ha despertado el interés en el componente fibrótico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo: dos ensayos aleatorizados y controlados recientes sobre la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo se han vuelto a analizar mediante la técnica de ecorreflectancia. Ciulla y cols reveló en dos estudios que el antagonista del receptor de la angiotensina losartán es significativamente más eficaz que el betabloqueante atenolol¹⁷⁴ en lo que se refiere a disminuir un índice de ecorreflectancia de la fibrosis miocárdica¹⁷⁵, se constató que los índices bioquímicos de fibrosis, p. ej., propéptido del procolágeno de tipo I y III, varían en la dirección de una disminución del contenido de colágeno en los pacientes tratados con losartán, pero no con atenolol.

Otro antagonista del receptor de la angiotensina candesartán, resulta igual de eficaz sobre el mismo índice que un inhibidor de la ECA, enalapril en el estudio CATCH ya comentado con anterioridad.

Losartan también puso de manifiesto una reducción péptidos natriuréticos mientras que aumentaron con atenolol, en el trabajo realizado por Olsen MH y cols¹⁷⁶ lo que indica efectos opuestos sobre la distensibilidad del ventrículo izquierdo.

Es muy importante destacar que gracias a diversos ensayos clínicos de los

ARA II comparado con otros agentes antihipertensivos han aparecido nuevas perspectivas con respecto al papel de la angiotensina II en la patología cardíaca más allá de la reducción de la TA¹⁷⁷, concretamente con el papel de la angiotensina II intracelular. De hecho, la acción de la angiotensina II intracelular no se bloquea con los IECAs o ARAII debido a la incapacidad de estas drogas para entrar en la célula o para bloquear vías alternativas de la síntesis y acción de la angiotensina II¹⁷⁸. Además, hay que tener en cuenta que parte de la acción de la terapia inhibidora del SRAA podría estar relacionada con mecanismos no mediados por el SRAA, tales como el sistema calicreína-quinina o los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ)¹⁷⁹. Un inhibidor mas específico y completo del SRAA tal y como el inhibidor de renina, con la habilidad de bloquear la formación intra y extracelular de angiotensina II podría proporcionar un tratamiento mas efectivo de la cardiopatía hipertensiva, especialmente en pacientes diabéticos en los que está estimulado el SRA intracelular. Esta hipótesis se sustenta en los hallazgos clínicos y experimentales del beneficio del aliskirén como inhibidor de la renina, añadido al IECA o al ARAII en la reducción de la fibrosis miocárdica en la HTA asociada a DM¹⁸⁰. A pesar de estos hallazgos, hay que decir que estudios posteriores han puesto de manifiesto el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y deterioro de función renal al asociar el aliskiren a IECAs o ARA II en pacientes diabéticos o con aclaramiento de creatinina <60ml/mn, por lo que actualmente se contraindica en este contexto¹⁸¹.

1.8. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA MEJORA DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA Y SUS IMPLICACIONES PRONÓSTICAS. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.

En la actualidad se acepta que una parte muy considerable, en torno al 50%, de la insuficiencia cardíaca se puede explicar por “disfunción diastólica”, con un deterioro escaso o nulo de la función sistólica, y que la llamada Insuficiencia cardíaca diastólica es un trastorno de muy mal pronóstico como se refleja en la estudio de de Bursi y cols¹⁸² con morbi-mortalidad muy similar.

Hay evidencias que la disfunción diastólica aumenta el riesgo de fibrilación auricular¹⁸³. Así como la presencia de esta alteración predice el posterior desarrollo de

insuficiencia cardíaca¹⁸⁴, y se asocia a un aumento de la incidencia de mortalidad por todas las causas¹⁸⁵.

Existe mucha menos información respecto a los efectos comparativos de diferentes tratamientos antihipertensivos sobre las anomalías diastólicas que se producen con frecuencia en pacientes hipertensos y de manera simultánea asociados a HVI.

La mayoría de estos estudios se han realizado con ARA II y de modo comparativo a placebo (con un tratamiento antihipertensivo si se precisaba, obviamente) o bien a betabloqueantes, principalmente un betabloqueante y más concretamente Atenolol.

El aspecto más relevante de este conjunto de estudios es que en la mayoría de ellos no se exigía la presencia de disfunción diastólica a los pacientes incluidos.

Haciendo referencia al estudio publicado por Müller y cols¹⁸⁶, en el que incluyen 115 pacientes con HTA e HVI. Comparan la estrategia de tratamiento con Atenolol frente a Irbesartan, obteniendo en ambos grupos una reducción similar de la presión arterial (se permitía la introducción de hidroclorotiazida 12,5 o felodipino 5-10 mg si era preciso para obtener un buen control de la tensión arterial). El periodo de seguimiento fue de 6 meses y la función diastólica fue determinada mediante parámetros de doppler pulsado del flujo mitral y flujo venoso pulmonar (Onda E, onda A, ratio E/A, desaceleración de la onda E, tiempo de relajación isovolumétrica). Finalmente Müller y cols encuentran mejoría de los parámetros de función diastólica con el uso de ambos tratamientos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En este estudio no se requirió la presencia de disfunción diastólica previa. Los pacientes que se incluyeron en este estudio pertenecían a un gran trabajo de investigación, del cual derivan gran parte de las publicaciones en disfunción diastólica, que fue el SYLVHIA¹⁶⁹.

También el grupo de Müller y cols¹⁸⁷ realizan un nuevo estudio para determinar el efecto de una ARA II (Irbesartan) sobre la función diastólica de forma comparativa a atenolol. Se introdujeron 115 pacientes con HTA e HVI, 38 pacientes con HTA pero no HVI y 38 pacientes. El objetivo del estudio era examinar la presencia de fibrosis en relación con la presión arterial, la masa ventricular izquierda y la función diastólica. El grado de fibrosis fue determinado mediante el cálculo del péptido de procolágeno

carboxi-terminal tipo I (PICP) a nivel sanguíneo (parámetro relacionado con la presencia de fibrosis miocárdica extensa). Período de seguimiento de 48 semanas. La función diastólica fue determinada mediante el empleo de cálculo de la velocidad de onda e' de anillo septal mitral mediante doppler tisular y parámetros de doppler pulsado del flujo mitral. Demostraron que en los pacientes hipertensos comparativamente a los normotensos, presentaban un PICP estaba más elevado y mayor presencia de disfunción diastólica. La presencia o no de HVI condicionaba un ligero mayor aumento de PICP si ésta estaba presente. También objetivaron que el PICP estaba en relación con la presión arterial, con los parámetros de disfunción diastólica y, un dato interesante, no relacionada con la MVI. Con respecto a los fármacos Irbesartan y atenolol reducción el PICP de forma similar y sólo Irbesartan estableció cambios en el PCIP relacionados con la mejoría de la función diastólica y la MVI. Así pues parece que Irbesartan produce un mayor efecto sobre la fibrosis miocárdica y la mejoría de la función diastólica de forma comparativa con atenolol.

Un año más tarde aparece un estudio publicado por el mismo grupo anterior¹⁸⁸ y empleando los mismos pacientes y comparando Irbesartan frente a Atenolol. La función diastólica medida con parámetros de Doppler tisular y ponen de manifiesto la mayor precisión de esta técnica con respecto al empleo del doppler pulsado del flujo mitral, realizando una comparativa. La función diastólica fue realizada con el empleo del Doppler tisular determinando la velocidad de onda e' del anillo mitral septal y lateral y doppler pulsado del flujo mitral. Tras 48 semanas de seguimiento se observó que la función diastólica estaba alterada en los pacientes con hipertensión arterial. Tanto Irbesartan como Atenolol mejoraban el tiempo de relajación isovolumétrica con descensos significativos en ambos (-44%, $p < 0,001$ y -19 %, $p < 0,001$ respectivamente). Pero como se observa irbesartan la reducía de modo más marcado con una $p < 0,001$. Y solamente Irbesartan reducía el cociente E/e' en un 4% aunque con $p: 0.052$. Los autores concluyen que Irbesartan y atenolol mejoran los el tiempo de relajación isovolumétrico aunque comparativamente el efecto con Irbesartan es mayor. Así como sólo Irbesartan parece que mejora el cociente E/e' .

Por último y haciendo referencia al único estudio que emplea dosis elevadas de ARA II (Valsartan 320 mg) para valorar el efecto sobre la función diastólica fue el estudio VALIDD¹⁸⁹. El objetivo de este ensayo fue evaluar el control de las cifras de presión arterial con valsartán frente al tratamiento sin un inhibidor SRAA en pacientes hipertensos con disfunción diastólica. Tras el diagnóstico de disfunción diastólica basado en la presencia de una velocidad de relajación anular lateral reducida en el

Doppler tisular cardiaco, los pacientes fueron aleatorizados con diseño doble ciego para recibir tratamiento hipotensor con valsartán (320 mg/día, n = 186), o tratamiento hipotensor sin inhibidor del SRAA (n = 198) durante 38 semanas.

El objetivo del tratamiento fue reducir la presión arterial hasta valores < 135/80 mmHg en ambos grupos, en los que se emplearon otros hipotensores habituales como diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio.

La PAS se redujo en ambos grupos en comparación con las cifras basales (13 mmHg en el grupo de valsartán frente a 10 mmHg en el grupo control), sin diferencias significativas entre ambos grupos. El criterio principal de valoración, el cambio en la velocidad de relajación miocárdica a los 9 meses, cambió significativamente en ambos grupos (0,60 en el grupo de valsartán frente a 0,44 en el grupo control), pero sin diferencias entre ellos (p = 0,30). El índice de masa ventricular izquierda se redujo 3,9 en el grupo de valsartán y 3,8 en el grupo control (p = 0,84 entre grupos).

Así pues en pacientes con disfunción diastólica, el tratamiento de la hipertensión basado en valsartán no causó efectos diferentes sobre la velocidad de relajación miocárdica a las 38 semanas de seguimiento en comparación con el tratamiento hipotensor sin la inclusión de un inhibidor del SRAA. Ambos grupos de tratamiento obtuvieron beneficios similares en la velocidad de relajación miocárdica basal esto se atribuyó al descenso de la cifras de TA.

1.9. TRATAMIENTO DE LAS NEFROPATIAS PROTEINÚRICAS. IMPORTANCIA DEL BLOQUEO DEL SRAA. PAPEL DEL USO DE ARA II A DOSIS ELEVADAS.

El tratamiento con IECAs y ARAs está infrautilizado en paciente con nefropatías proteinúricas cuando su FG (filtrado glomerular) decae por debajo de 30-20 ml/min/1,73 m², amparado en la creencia de su escaso beneficio terapéutico y por los potenciales efectos secundarios asociados, fundamentalmente la hiperpotasemia.

En el estudio REIN¹⁹⁰, el efecto renoprotector del ramipril estuvo presente aun en los pacientes con FG más bajos (11-33 ml/min/1,73 m²).

El ensayo clínico de Houu y cols, incluye incluye pacientes con nefropatías

crónicas proteinúricas avanzadas (Cr 3,1-5 mg/dl; proteinuria > 0,3 g/24 horas)¹⁹¹. El empleo de benazepril redujo el riesgo de alcanzar el objetivo combinado propuesto (duplicar creatinina, diálisis o muerte) en un 43% frente al grupo tratado con hipotensores no inhibidores del SRAA (tiempo medio de seguimiento 3,4 años). También redujo la excreción urinaria de proteínas (50 vs 20% p < 0,001). La hiperpotasemia (K > 6 mEq/l) ocurrió en 11 pacientes (11%), 8 fueron tratados con medidas dietéticas, diuréticos perdedores de potasio y mejorando el equilibrio ácido base. Los tres pacientes restantes abandonaron el estudio por este motivo. El potasio medio fue más elevado en el grupo tratado con benazepril comparado con placebo, aunque las diferencias medias no excedieron 0,5 mEq/l. No hubo diferencias en la hemoglobina media ni en las dosis de eritropoyetina humana recombinante.

La mayor parte de los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la progresión renal han empleado la dosis de IECAs y ARAS recomendadas en ficha técnica y que representan las dosis óptimas para el control de la tensión arterial, aunque posiblemente están por debajo de las dosis óptimas nefroprotectoras. Forclaz y cols.¹⁹² observaron que la dosis habitual de telmisartán (80 mg/día) conseguía el bloqueo de tan solo el 40% del receptor AT1. Al duplicar la dosis se conseguía el 57%.

En el estudio IRMA¹⁹³ el efecto renoprotector del irbesartán fue dosis dependiente, si bien no se estableció la dosis óptima. Rossing y cols¹⁹⁴ se propusieron evaluar si dosis supraterapéuticas conseguían una reducción más intensa de la albuminuria frente a la dosis estándar. Así, 52 pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria, fueron tratados secuencialmente con 300, 600 y 900 mg/día de irbesartán. Todas las dosis consiguieron reducir la microalbuminuria. La reducción media fue del 52% (IC 95% 46% a 57%), 49% (IC 95% 43 a 54%) y 59% (IC 95% 54 a 63%) (p < 0,01) respectivamente. La mayor reducción de microalbuminuria con dosis máximas de irbesartán se consiguió precisamente en aquellos pacientes que redujeron menos la albuminuria con la dosis inicial de 300 mg al día.

En el ensayo clínico realizado por Aranda y cols¹⁹⁵, dosis elevadas de telmisartán (80 mg cada 12 horas) consiguió un descenso significativamente más intenso de la proteinuria que dosis estándar y redujo la pérdida de Filtrado glomerular estimado cuando se comparó con pauta de 80 mg/24 horas en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas biopsiadas. No hubo diferencias en el control tensional durante el seguimiento.

El estudio ROAD¹⁹⁶, en él se compararon dosis estándar de IECAs (benazepril 10 mg/día) y ARAs (losartán 50 mg/día) a dosis óptimas antiproteinúricas, que fueron estimadas individualmente. Para ello los pacientes fueron tratados con dosis crecientes de benazepril (10, 20, 40 mg/día) y losartán (50, 10, 200 mg/día). Se consideró dosis óptima a aquella que consiguió un mayor descenso de proteinuria, sin aumentar > 30% de creatinina sérica ni TAs < 120 mmHg a pesar de haber suspendido el resto de medicación hipotensora. La dosis óptima media para benazepril fue 20 mg/día (rango 10-40 mg/día) y 100 mg/día para losartán (rango 50-200 mg/día). En ambos grupos farmacológicos, las dosis óptimas redujeron significativamente la progresión de la enfermedad renal cuando se compararon a dosis convencionales, aun después de ajustar por TA, proteinuria y FG basal. No hubo diferencias entre los IECAs y ARAs, ni a dosis estándar ni a dosis óptimas.

Estos resultados nos recuerdan el importante valor predictivo de la proteinuria y de su respuesta al tratamiento, en la evolución de estos pacientes, aunque deja sin resolver la cuestión de si dosis por encima de las antiproteinúricas aportan algún beneficio nefroprotector adicional.



2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.



2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

La evidencia científica muestra que la disfunción diastólica, frecuentemente, está presente en combinación con la hipertrofia ventricular izquierda.

El SRAA Tisular es uno de los principales determinantes en desarrollo de HVI por incremento del tamaño de los cardiomiocitos y por el aumento de la fibrosis intramiocárdica acompañante que es responsable de las alteraciones del llenado diastólico. Este sistema además desempeña un papel muy importante en la fisiopatología de la ND, dado que la angiotensina II ejerce potentes acciones en la estructura y la función renal. La angiotensina II actúa de forma sinérgica con la hiperglucemia, lo que contribuye a la hipertensión glomerular y coestimula la síntesis de proteínas de la matriz extracelular proliferación celular y la fibrosis.

Dentro de la HVI, cobra un especial interés el patrón concéntrico, ya que se ha demostrado que la hipertrofia concéntrica de VI posee un peor pronóstico clínico y, por otro lado, se conoce que la disfunción diastólica inducida por HTA y DM se asocia a geometría concéntrica.

Varios fármacos antihipertensivos han demostrado su eficacia en la reducción de la HVI. Sin embargo varios Meta-análisis han mostrado, que con la misma reducción de la presión arterial, los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) son más eficaces en la reducción de la MVI comparativamente con otros fármacos antihipertensivos.

Además los ARA II, también han puesto de manifiesto un efecto más pronunciado en la reducción de la fibrosis miocárdica. El descenso de esta fibrosis, en teoría, conlleva una mejora de la función diastólica, pero este hecho no se ha visto claramente refrendado en los estudios publicados con el uso de varios fármacos antihipertensivos y tampoco concretamente con el empleo de ARA II, aunque si es cierto, que estos últimos, son los que han aportado mayores datos a su favor.

En pacientes con Nefropatías Proteinúricas, incluida la ND, se ha demostrado, en varios estudios, que las dosis óptimas nefroprotectoras son mayores a las indicadas para el mero control de la tensión arterial y que su beneficio es dosis dependiente. Las dosis supraterapéuticas de los ARAII conseguían una reducción más intensa de la albuminuria frente a la dosis estándar. En este contexto, la explicación

fisiopatológica viene determinada por un mayor grado de bloqueo, mediante el empleo de estas dosis, a nivel del SRAA tisular. El empleo de dosis recomendadas en ficha técnica de los ARA II para el control de la tensión arterial consiguen un bloqueo de tan solo el 40% de los Receptores AT1. Si se duplica la dosis se alcanza un bloqueo próximo al 60% de dichos receptores.

Además de los datos aportados por los estudios VAL HEFT y VALIDD con dosis de 320 mg de Valsartan en pacientes con HTA e Insuficiencia Cardíaca, no existen otros datos referidos en la literatura científica con el empleo de dosis altas de ARA II en patología cardíaca, incluida la HVI.

En relación a todo lo anterior nuestras hipótesis de trabajo fueron las siguientes:

1. En los pacientes con HTA, DM e Hipertrofia Ventricular izquierda concéntrica, los receptores AT2, a nivel cardíaco, tienden a estar inactivos por la gran activación de los receptores AT1 a nivel tisular. Por lo que a mayor grado de bloqueo de los receptores AT1, mayor activación de los receptores AT2 con los consiguientes efectos beneficiosos derivados de su activación, entre los que se incluyen una mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y desenso en la fibrosis intramiocárdica.
2. Existe una alta prevalencia de Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica significativa en pacientes hipertensos con nefropatías proteinúricas diabéticas. En estos pacientes se pueden emplear dosis elevadas de ARA II indicadas para nefroprotección.
3. La dosis de ARA II basadas solamente en su eficacia antihipertensiva probablemente son insuficientes para obtener un bloqueo de SRAA tisular que muestren una reducción significativa de la fibrosis intramiocárdica y por lo tanto muestre un mejoría significativa de los parámetros de función diastólica.

Nuestro objetivo principal fue:

1. Evaluar el grado de regresión de la masa ventricular izquierda y la mejoría de los parámetros de disfunción diastólica, mediante ecocardiografía, en pacientes con diagnóstico de HTA, ND proteinúrica, hipertrofia ventricular izquierda

concéntrica y disfunción diastólica, comparando dos estrategias de tratamiento empleando dosis de Irbesartan 300 mg frente a 600 mg día sobre un tratamiento farmacológico ya establecido previamente.

Los objetivos secundarios fueron:

2. Evaluar la seguridad del empleo de dosis elevadas de Irbesartan en pacientes con ND proteinúrica fundamentado en dos aspectos:
 - a. Reacciones adversas al fármaco (descritas en ficha técnica del fármaco).
 - b. Presencia de hipotensión arterial.
 - i. Por clínica sugerente de hipotensión arterial.
 - ii. Presencia de cifras de inferiores a 90 / 60 mmHg.
 - iii. Niveles de Potasio plasmáticos.
3. Ver la evolución de los parámetros de función renal en ambos grupos de tratamiento determinando:
 - a. Índice de filtración glomerular.
 - b. Proteinuria.



3. MATERIAL Y MÉTODOS.



3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se llevó a cabo un Ensayo clínico aleatorio simple ciego por intención de tratar. Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes con diagnóstico de HTA y ND Proteinúrica (Proteinuria superior a 300 mg/24 horas en orina) ***que no estuvieran previamente tomando como tratamiento farmacológico Antagonistas de los receptores de Angiotensina II.*** Todos los paciente fueron evaluados en la Consulta de Riesgo Cardiovascular del Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario de Málaga.

La población de referencia pertenece a toda la provincia de Málaga con pacientes remitidos a consulta de Riesgo Cardiovascular. Las derivaciones eran procedentes de las consultas de Atención Primaria de la provincia así como de los Servicios de Medicina Interna, Nefrología, Cardiología de los Hospitales del área de influencia y del Servicio de Urgencias del mismo hospital.

Tras establecer el diagnóstico arriba indicado los paciente firmaron el consentimiento informado para la inclusión en el estudio. A todos los pacientes se les realizó una completa anamnesis donde se recogían sus antecedentes personales adoptando como variables del estudio las siguientes:

- Edad (años).
- Sexo. (%)
- Tabaquismo.
- Dislipemia. Diagnóstico previo de: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia mixta.
- Cardiopatía isquémica. Diagnóstico previo de: Angor estable o Infarto Agudo de Miocardio.
- Arteriopatía periférica.
- Historia previa de Fibrilación Auricular.

Fueron recopilados los tratamiento farmacologicos de los pacientes, en los que, como se ha comentado con anterioridad, no podían estar previamente tratados con ARAII. Se establecieron las siguientes variables en función de la toma de:

- Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECAS).
- Betabloqueantes.
- Calcio Antagonistas. Tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos.
- Diuréticos. Incluyendo: Tiazidas, diuréticos de ASA o antialdosterónicos.
- Estatinas.
- Antidiabéticos orales. Sulfonilureas o Biguanidas.
- Insulinas. Insulina Regular, NPH o de acción ultralenta.
- Antiagregantes. Salicilatos o clopidogrel.

Con respecto a la exploración física de los pacientes se recogieron las siguientes variables.

- Peso (Kgs.)
- Talla (cms)
- Índice de masa corporal (kg/m^2)
- Superficie corporal (m^2). Mediante fórmula de Mosteller¹⁹⁷
- Presión Arterial sistólica y diastólica (mmHg). Determinación realizada en consulta de Riesgo cardiovascular siguiendo las recomendaciones establecidas en las Guías de Práctica Clínica del manejo de la HTA, de la Sociedad Europea de HTA y Sociedad Europea de Cardiología.

De igual modo se realizó analítica sanguínea y de orina. Se determinaron las siguientes variables:

- Creatinina sérica (mg/dl).
- Filtrado Glomerular (ml/min) mediante fórmula MDRD4.
- Potasemia (mmol/l)
- Hemoglobina Glicosilada (Hb1Ac). (%)
- Proteinuria (gramos/24horas).

Una vez recopilados los datos anteriores los pacientes eran remitidos al departamento de imagen de cardiología para realización de estudio ecocardiográfico. Para ello, se empleó el equipo Philips SONOS 7500 con software D.2, con el que se determinaron las siguientes variables:

- Fracción de Eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) (%).
- Masa ventricular izquierda (g/m^2).
- Tamaño de la Aurícula izquierda (mm).
- Septo interventricular y Pared posterior de ventrículo izquierdo (mm)

- Diámetro telediastólico y telesistólico de VI (mm)
- Doppler Tisular: Velocidad de onda e' promedio (cm/seg). Doppler tisular del anillo Mitral septal y lateral.
- Cociente E / e'. Onda E obtenido mediante Doppler Pulsado del Flujo Mitral y e' Velocidad promedio de anillo mitral septal y lateral mediante Doppler tisular.

En referencia a los datos ecocardiográficos recopilados:

- La FEVI fue determinada mediante el Método de Simpson modificado o el método de suma de discos. Se estableció normalidad una FEVI mayor del 55%.
- El tamaño de la Aurícula izquierda, Septo interventricular, Pared posterior de ventrículo izquierdo (mm), diámetro telediastólico y telesistólico de VI se realizó mediante Modo M en proyección de eje paraesternal largo. Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) junto con la Asociación Europea de Ecocardiografía¹⁴⁰.
- Se consideró hipertrofia ventricular izquierda un índice de masa ventricular izquierda superior a 95 gr/m² de superficie corporal en mujeres y superior a 115 g/m² en hombres. El método su medición empleado fue el de la Asociación Americana de Ecocardiografía modificado por Devereux, se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) junto con la Asociación Europea de Ecocardiografía¹⁴⁰.
- Se estableció hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo mediante un grosor relativo de pared superior a 0,42.
- Con respecto al establecimiento de disfunción diastólica de VI, se consideró una velocidad del anillo septal mitral (Velocidad e'septal) inferior a 8 cms/segundo¹⁹⁸ y siguiendo las recomendaciones establecidas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Ecocardiografía.
- La determinación de presiones telediastólicas elevadas en ventrículo izquierdo se realizó mediante el calculo del coeficiente E/e', donde E corresponde al cálculo de la velocidad de onda E (cm/seg) mediante Doppler Pulsado del flujo Mitral con un tamaño de volumen de muestra de 1 a 2 mm entre las puntas de las valvas mitrales durante la diástole y haz de ultrasonidos paralelo a la dirección del flujo sanguíneo; y e' corresponde a

la Velocidad e´ promedio (Se consideró patológico un E/e´ promedio igual o superior a 13).

Una vez cumplidos los criterios de inclusión (tabla 5.), los pacientes eran nuevamente remitidos a la consulta de Riesgo Cardiovascular donde eran aleatorizados 1:1 a recibir un tratamiento con Irbesartan 300 mg. (150 mg/12 horas vía oral) o Irbesartan 600 mg (300 mg/12 horas vía oral) sobre el tratamiento de base ya establecido previamente, **salvo que tomaran IECAS, en cuyo caso se suspendía este para iniciar el tratamiento con ARaII**. El fármaco prescrito era conocido por facultativo responsable de la consulta de riesgo cardiovascular que era el que indicaba el tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- **Pacientes mayores de 18 años de edad.**
- **Firma del consentimiento informado.**
- **Diagnóstico previo de Hipertensión Arterial.**
- **Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2.**
- **Diagnóstico de Nefropatía Proteinúrica Diabética.**
- **Cumplimiento de Criterios Ecocardiográficos de:**
 - **Hipertrofia Ventricular Izquierda.**
 - **Patrón de Hipertrofia Concéntrica de Ventrículo Izquierdo.**
 - **Disfunción diastólica de Ventrículo Izquierdo. (Velocidad de Onda e´ de anillo septal mitral inferior a 8 cm/seg)**
 - **Función sistólica de VI conservada (FE > 55%).**

Tabla 5. Criterios de Inclusión del estudio.

Los paciente con criterios de exclusión (tabla 6.) eran derivados a la consulta para realización de seguimiento clínico y optimización de tratamiento farmacológico a criterio del facultativo responsable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- **Pacientes menores de edad.**
- **Rechazo a la Firma del consentimiento informado.**
- **En tratamiento previo con Antagonistas de Receptores de Angiotensina II**
- **Pacientes en Fibrilación Auricular.**
- **Proteinuria inferior a 300 mg/día.**
- **Síndrome Coronario Agudo o diagnóstico reciente de angor inestable.**
- **Enfermedad Neoplásica o infecciosa grave antes o durante el estudio.**
- **Hepatopatía crónica.**
- **Mujeres gestantes.**
- **Supervivencia estimada inferior a 3 años.**
- **No cumplimiento de los criterios Ecocardiográficos:**
 - **Ausencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda.**
 - **Ausencia de Patrón de Hipertrofia Concéntrica de Ventrículo Izquierdo.**
 - **Ausencia de Disfunción diastólica de Ventrículo Izquierdo.**
 - **Disfunción sistólica del VI (FE < 50%).**

Tabla 6. Criterios de exclusión del estudio.

Destacar que la presencia de Fibrilación Auricular era un criterio de exclusión dado que no es valorable de modo preciso la función diastólica.

El presente estudio se ciñó en todo momento a la declaración de Helsinki y a la ley de protección de derechos de los pacientes (Ley 15/2002). Y se realizó según las normas de buena práctica clínica.

No se recabó ningún dato clínico fuera de los consignados anteriormente. No obstante, todos los datos recogidos en este proyecto fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se precisó:

- Que todos los datos que pudieran identificar al participante se mantuvieron separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio.
- Que cada caso del estudio contó con un número de identificación que fue el

que figuró en las bases de datos

- Que el análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual
- Que todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- Que Todas las bases de datos del proyecto fueron protegidas electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

Respecto a la estimación del tamaño muestral y tomando como referencia el parámetro principal del estudio, la diferencia media de MVI entre la evaluación basal y a los 9 meses, para una diferencia media estandarizada de 0,5 (tamaño de efecto medio), para un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, se calculó una muestra de 63 pacientes por grupo de tratamiento. Para minimizar efecto de pérdidas se aumentará un 10% la muestra, siendo la definitiva de 69 pacientes por grupo.

Tras un período de tratamiento de 9 meses, los pacientes incluidos en el estudio acudían a la consulta indicada con anterioridad donde nuevamente se determinaban todas las variables analíticas y las dependientes de la exploración física. Una vez recopilados estos datos se le indicaba a los pacientes la realización de un nuevo estudio ecocardiográfico, que es realizaba por el mismo facultativo que había llevado a cabo el previo, en el mismo laboratorio de imagen de Cardiología, así como el mismo equipo con el que se realizó el estudio inicial. Se calcularon las mismas variables comentadas con anterioridad. ***El facultativo que realizaba este estudio desconocía el tratamiento asignado a los pacientes.***

El inicio de la inclusión empezó a realizarse desde Febrero de 2008 concluyendo en Marzo de 2014.

Se estableció la notificación inmediata a la Agencia Española del Medicamento la presencia de efectos adversos derivados por el tratamiento y la consiguiente retirada del fármaco inmediata. Por protocolo la presencia de hipotensión arterial implicaba la retirada del fármaco y el tratamiento era optimizado por el facultativo responsable de la Consulta de Riesgo Cardiovascular. El descenso del filtrado

glomerular en más de 10 ml/min, el potasio superior a 5,5 Meq/litro o un incremento de Creatinina en mas de un punto era motivo de retirada del fármaco.

3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el analisis de los datos se uso el paquete estadistico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 13.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas se expresan como medias \pm desviaciones estandar, mientras que las variables cualitativas como porcentajes. En el análisis univariable las variables cualitativas se analizaron mediante un test de Chi-cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de la T de student y se determinó la magnitud del cambio mediante la *d de Cohen*. Se practicaron pruebas de normalidad con los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Con respecto a los análisis de regresión lineal multivariante para cada una de las variables resultados valoradas se construyeron respectivos modelos de regresión lineal múltiple, en método por pasos hacia adelante incluyendo todas las posibles variables confusoras con criterio de entrada $p < 0,05$. Se valoró el coeficiente B junto con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), y el coeficiente de determinación.

Se considero que existen diferencias estadisticamente significativas cuando $p < 0,05$ (significación bilateral).



4. RESULTADOS.

4. RESULTADOS.

4.1. CARÁCTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

Se reclutaron inicialmente 197 pacientes consecutivos con diagnóstico de ND proteinúrica e HTA, de los cuales 44 (22,3%) no cumplían criterios Ecocardiográficos de inclusión, 28 de ellos (14,2%) no presentaban criterios de HVI y en los 16 (8%) restantes carecían de criterios de disfunción diastólica (establecidos en los criterios de inclusión). Tres de los pacientes (1,5%) se negaron a la firma del consentimiento informado y 16 (8,1%) de ellos se encontraban en Fibrilación auricular en el momento del estudio Ecocardiográfico. La muestra finalmente contó con 134 pacientes que cumplían los criterios de inclusión tras pasar por el estudio de imagen (Figura 20).

Los 134 pacientes fueron siendo remitidos a la consulta de Riesgo cardiovascular donde se el facultativo responsable realizó aleatorización 1:1.

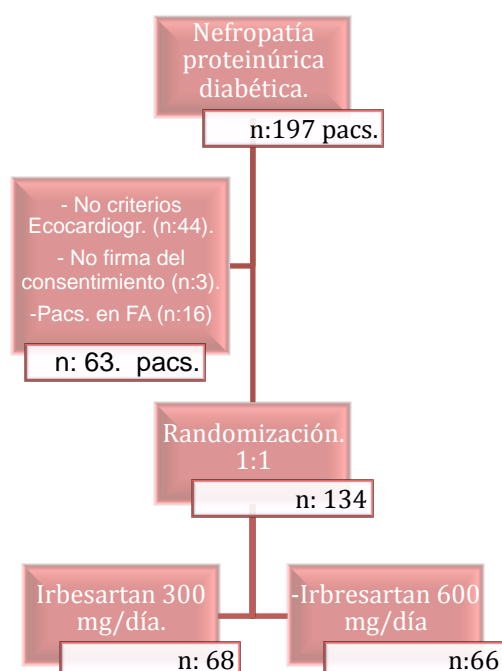


Figura 20. Diseño del estudio.

Se asignó a un grupo de pacientes a tratamiento farmacológico con Irbesartan 300 mg. (1 comprimido de 150 mg cada 12 horas vía oral) y un segundo grupo a tratamiento con Irbesartan 600 mg (1 comprimido de 300 mg cada 12 horas vía oral).

4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS, DE ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

La edad media de los pacientes era de $52,8 \pm 7,8$ años predominando el sexo masculino que correspondía al 73,9% de la muestra. En ambos grupos de tratamiento no hubo diferencias significativas con respecto a edad y sexo (tabla 7.).

Variables: Demográficas.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
Edad (años).	$52,53 \pm 7,72$	$53,17 \pm 8,07$	p=0,64
Sexo (%).			p=0,32
- Hombre (n=99)	77,94% (n=53)	69,69% (n=46)	
-Mujer (n=35)	22,72% (n=15)	30,03% (n=20)	

Tabla 7. Variables demográficas (edad y sexo) de los pacientes incluidos en el estudio.

Con respecto a los antecedentes personales médicos el 46,3% (n=62) de los individuos eran fumadores o exfumadores. Dislipemia previa (Hipercolesterolemia, hipertriacilgliceridemia o dislipemia mixta) presentaba el 55,2% (n=74) de la muestra. Historia de Cardiopatía isquémica, que reunía a los paciente con diagnósticos de Angor estable o Infarto Agudo de Miocardio previos, aparecía en el 52,2% (n=70). El diagnóstico de Arteriopatía periférica estaba presente en el 11,2% de los pacientes (n=15). Por último, la presencia de antecedentes de haber sufrido episodios de Fibrilación Auricular era del 15,7% (n=21). El tiempo de evolución de la DM en los pacientes desde su diagnóstico fue de $59 \pm 21,52$ meses. Comparativamente en ambos de grupos de tratamiento no existían diferencias significativas con respecto a las variables arriba comentadas (tabla 8.)

Antecedentes Personales Médicos.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
Fumador (n=62)	42,64% (n=29)	50% (n=33)	p=0,48
Dislipemia (n=74).	54,41% (n=37)	56,06% (n=37)	p=0,86
Cardiop.Isquémica (n=70).	51,47% (n=35)	53,03% (n=35)	p=0,86
Arteriop. Periférica (n=15).	16,17% (n=11)	6,06% (n=4)	p=0,09
Hª Fibrilación Auricular previa (n=21).	14,70% (n=10)	16,16% (n=11)	p=0,81
Tº Evoluc. DM tipo 2 (meses)	$58 \pm 21,62$	$60,44 \pm 21,51$	p=0,51
Tº Evoluc. HTA. (meses)	$61 \pm 23,56$	$63 \pm 30,45$	p=0,36

Tabla 8. Antecedentes personales médicos de los pacientes incluidos en el estudio.

El tratamiento farmacológico de los pacientes presentaba las características reflejadas en la tabla 9. En ambos grupos no existían diferencias significativas de modo comparativo. Las características de los tratamientos fueron los siguientes.

- Dentro del grupo de tratamiento con IECAS la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con Enalapril (44,7%,n=17) , Captopril (39,4%, n=15) y Ramipril (15,8%,n=6).
- En cuanto al tratamiento con Betabloqueantes el más empleado era el Bisoprolol (71,6%,n=38), seguido por Carvedilol (20,7%, n=11) y por último Atenolol (7,7%,n=4).
- Con respecto al tratamiento con Calcio Antagonistas el más frecuente era Amlodipino en 70 pacientes (93,3%) y el resto era nifedipino (6,7%,n=5).
- En el caso de los diuréticos fundamentalmente los pacientes estaban tratados con Diuréticos de ASA (76,5%, n=98). El 19,5% estaba en tratamiento con tiazidas (n=25) y por último 5 pacientes estaban con antialdosterónicos (4%).
- Había un número reducido de tratados con alfa bloqueantes, y concretamente la totalidad con doxazosina (n=21)
- Simvastatina era el tratamiento más común en 101 pacientes (85,5%). Atorvastatina en 10 pacientes (8,5%). 7 de ellos recibían Rosuvastatina (6%).
- Antidiabéticos orales. Biguanidas 41 pacientes (51,9%), Sulfonilureas (48,1%,n=38)
- Insulinas. El 90% de los pacientes estaba insulinzados (n=109).
- Antiagregantes. El 70% de los pacientes estaban con salicilatos (n=60) y el 30% restante con clopidogrel (n=25%)

Trat. Farmacológicos.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
IECAS.	16,17% (n=11)	27,27% (n=18)	p=0,14
Beta-bloqueantes	45,58% (n=31)	33,33%(n=22)	p=0,16
Calcio Antagonistas	57,35% (n=39)	54,54% (n=36)	p=0,86
Diuréticos.	97,05% (n=66)	93,93% (n=62)	p=0,53
Alfa Bloqueantes.	14,71% (n=10)	16,66% (n=11)	P=0,57
Estatinas	88,23% (n=60)	87,87% (n=58)	p=0,72
Antidiabéticos Orales.	60,29% (n=41)	57,57% (n=38)	p=0,68
Insulinas	82,35% (n=56)	80,30% (n=53)	p=0,75
Antiagregantes.	61,76% (n=42)	65,15% (n=43)	p=0,89

Tabla 9. Tratamiento de base de los pacientes incluidos en el estudio.

4.3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y DE PRESIÓN ARTERIAL.

La muestra poblacional presentaba un IMC de $29,17 \pm 4$ Kgs / m^2 con una superficie corporal media de $1,84 \pm 0,18$ m^2 . Las cifras de tensión arterial mostraban una PAS media de $151,98 \pm 11,4$ mmHg y PAD de $84,51 \pm 6,76$ mmHg. Ambos grupos de tratamiento eran comparables con respecto a la variables comentadas dado que no se encontraron diferencias significativas entre grupos (tabla 10.)

Variables Antropométricas y de Exploración física.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
IMC (Kg/m ²)	$28,76 \pm 3,88$	$29,60 \pm 4,09$	p=0,22
Superficie corporal (m ²)	$1,81 \pm 0,18$	$1,87 \pm 0,17$	p=0,56
PA. Sistólica (mmHg)	$153,21 \pm 10,98$	$150,71 \pm 11,7$	p=0,20
PA. Diastólica (mmHg).	$84,74 \pm 6,77$	$84,29 \pm 6,80$	p=0,70

Tabla 10. Variables antropométricas y de presión arterial basales.

4.4. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS SANGUÍNEAS Y DE ORINA.

En relación a los parámetros de función renal, la cifra media de Creatinina sanguínea era de $1.50 \pm 0,33$ mg/ml correspondiente a un Filtrado glomerular medio de $52,37 \pm 15,10$ ml/min y una potasemia de $4,46 \pm 0,38$ Meq/litro. Las cifras de proteinuria estaban elevadas, proteinuria media de $2.67 \pm 0,39$ g/24 horas. Por otro lado control glucémico representado por la Hemoglobina Glicosilada o Hb1Ac mostraba un valor de $7,29 \pm 0,44$ %. Al comparar las medias en ambos grupos de tratamiento, de las variables comentadas, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 11.)

Datos Analítica Sanguínea /Orina a la inclusión.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
Creatinina (mg/ml)	1,54 ± 0,34	1,45 ± 0,32	p=0,11
Índice de Filtrado Glomerular (ml/min)	50,69 ± 15,17	54,11 ± 14,95	p=0,19
Potasio (Meq/l)	4,52 ± 0,41	4,40 ± 0,34	p=0,06
Proteinuria (g/24 h)	2,67 ± 0,35	2,67 ± 0,46	p=0,98
Hb1Ac (%)	7,29 ± 0,43	7,29 ± 0,46	p=0,97

Tabla 11. Variables analíticas sanguíneas y de orina basales.

4.5. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.

Los paciente incluidos en el estudio presentaban una alteración moderada-severa de la MVI con valores todos ellos por encima de los 131 gr/m² (143,54 ± 1,55 gr/m²). El tamaño auricular izquierdo medio fue de 44,45 ± 2,07 mm, que correspondía con un grado moderado de dilatación. Con respecto a la velocidad media de Onda e' del anillo septal mitral estaba claramente disminuida, con una media de 6,33 ± 0,61 cm/seg, lo que a su vez también reflejaba una cociente E / e' elevado, los valores medios fueron de 15,04 ± 0,98.

Todos los datos ecocardiográficos comentados anteriormente no mostraban diferencias significativas en los dos brazos de tratamiento (Tabla 12.).

Datos Ecocardiográficos a la inclusión.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
Masa Ventricular (gr/m ²)	143,40 ± 1,36	143,69 ± 1,72	p=0,29
Tamaño Aur. Izq (mm)	44,21 ± 1,70	44,70 ± 2,38	p=0,17
Velocidad de Onda E' (cm/seg)	6,29 ± 0,67	6,37 ± 0,54	p=0,46
Cociente Veloc E/e'	14,96 ± 1,02	15,11 ± 0,93	p=0,37

Tabla 12. Variables Ecocardiográficas basales.

4.6. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y PRESIÓN ARTERIAL A LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Tal y como viene reflejado en la tabla 13, a la finalización de estudio, el índice

de masa corporal era comparable en ambos grupos de tratamiento, así como las cifras de tensión arterial alcanzadas.

Datos antropométricos y PA a la finalización.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
IMC (Kg/m ²)	29,02±3,55	29,43±3,70	p=0,51
PA. Sistólica (mmHg)	121,84±5,99	122,00±6,13	p=0,87
PA. Diastólica (mmHg).	74,78±6,01	74,14±5,86	p=0,53

Tabla 13. Variables antropométricas y de presión arterial a la finalización del estudio.

Tanto en el grupo de Irbesartan 300 mg como en el grupo de Irbesartan 600 mg se consiguió un buen control de las cifras de tensión arterial con cifras medias entorno a 120-130 / 70-80 mmHg, tal y como figuran en las recomendaciones de la guías de práctica clínica. Ambos fármacos redujeron de forma comparativa la presión arterial sistólica y diastólica no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Por otro lado, en el grupo de Irbesartan 300 mg se evidenció un incremento del IMC estadísticamente significativo. En el grupo de Irbesartan 600 mg no se objetivaron cambios en el índice de masa corporal que permaneció muy similar al encontrado al inicio del estudio (Tablas 14 y 15).

Datos antropométricos y PA. Irbesartan 300 mg. (n=68)	Inicio del Estudio.	Finalización del Estudio.	Diferencias relacionadas. (valores absolutos)	95% intervalo de confianza.	Sig. Estad.
IMC (Kg/m ²)	28,76±3,88	29,02±3,55	0,25±0,83	(0,45 / 0,54)	p=0,01
PA. Sistólica (mmHg)	153,21±10,98	121,84±5,99	31,36±13,06	(28,2 / 34,53)	p< 0,01
PA. Diastólica (mmHg).	84,74±6,77	74,78±6,01	9,95±8,22	(7,96/11,94)	P<0,01

Tabla 14. Comparativa de las variables antropométricas y de presión arterial al inicio y finalización del estudio, en el grupo de pacientes con Irbesartan 300 mg.

Datos antropométrico y PA. Irbesartan 600 mg. (n=66)	Inicio del Estudio.	Finalización del Estudio.	Diferencias relacionadas.	95% intervalo de confianza.	Sig. Estad.
IMC (Kg/m ²)	29,60±4,09	29,43±3,70	- 0,16±0,95	(-0,06/0,40)	p=0,16
PA. Sistólica (mmHg)	150,71±11,7	122,00±6,13	- 28,71±12,25	(-31,72/-25,7)	p<0,01
PA. Diastólica (mmHg).	84,29±6,80	74,14±5,86	- 10,15±8,34	(-12,2/-8,10)	P<0,01

Tabla 15. Comparativa de las variables antropométricas y de presión arterial al inicio y finalización del estudio, en el grupo de pacientes con Irbesartan 600 mg.

4.7. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS SANGUÍNEAS Y DE ORINA A LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

En la tabla 16 vienen reflejados los valores de las variables analíticas sanguíneas y de orina obtenidos en ambos grupos de tratamiento. No existen diferencias significativas en los valores de Creatinina, índice de filtrado glomerular, Potasio o Hb1Ac. Pero si en cuanto a los niveles de proteinuria, muchos más bajos en el grupo de 600 mg.

Datos Analítica Sanguínea /Orina a la Finalización.	Irbesartan 300 mg. (n=68)	Irbesartan 600 mg. (n=66)	Sig. Estad.
Creatinina (mg/ml)	1,60±0,34	1,51±0,34	p=0,11
Indice de Filtrado Glomerular (ml/min)	48,50±13,87	50,46±13,35	p=0,19
Potasio (Meq/l)	4,66±0,37	4,56±0,31	p=0,06
Proteinuria (g/24 h)	1,13±0,27	0,64±0,25	p<0.001
Hb1Ac (%)	7,28±0,43	7,27±0,41	p=0,97

Tabla 16. Comparativa de las variables analíticas sanguíneas y de orina, a la finalización del estudio, entre los grupos de tratamiento de Irbesartan 300 mg frente a 600 mg.

4.8. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO BASADO EN IRBESARTAN 300 MG.

4.8.1 Variables Ecocardiográficas.

Tras un periodo de seguimiento de 9 meses se realizó la determinación de los parámetros ecocardiográficos. En el grupo de pacientes en tratamiento con Irbesartan 300 mg se obtuvieron los resultados reflejados en la tabla 17. Se objetivó un descenso medio significativo de la masa ventricular izquierda de $15,02 \pm 3,89 \text{ gr/m}^2$. También se observó una reducción del tamaño auricular izquierdo medio de $2.37 \pm 1,171 \text{ mm}$, que al igual que el parámetro anterior fue significativo.

Con respecto a los parámetro de función diastólica, se determinó una mejoría estadísticamente significativa en la velocidad de la onda e' del anillo mitral septal del doppler tisular, mejorando con una media de $1.46 \pm 0,75 \text{ cm/seg.}$ que a su vez se acompañó en una reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con un descenso del cociente E/e' de $5,67 \pm 2,10$.

Datos Ecocardiográficos. Irbesartan 300 mg (n=68)	Inicio del Estudio.	Finalización del Estudio	Diferencias relacionadas	95 % Intervalo de confianza.	Sig. Estad.
Masa Ventricular (gr/m ²)	143,40±1,36	128,38±3,63	- 15,02±3,89	(-15,96/-14,08)	p<0,01
Tamaño Aur. Izq (mm)	44,21±1,70	41,84±1,97	- 2,37±1,71	(-2,78/-1,95)	p<0,01
Velocidad de Onda E' (cm/seg)	6,29±0,67	7,75±0,41	1,46±0,75	(1,28/1,64)	p<0,01
Cociente Veloc E/E	14,96±1,02	9,29±1,84	- 5,67±2,10	(-6,17/-5,16)	p<0,01

Tabla 17. Comparativa de las variables Ecocardiográficas, del inicio y finalización del estudio, en el grupo de tratamiento con Irbesartan 300 mg.

4.8.2. Variables analíticas sanguíneas y de orina.

En relación con las variables analíticas en el grupo de paciente en tratamiento con Irbesartan 300 mg se obtuvieron los siguientes resultados tras la realización del control a los 9 meses (Tabla 18.)

- Se observó un incremento, estadísticamente significativo, de la concentración de creatinina y del potasio en las muestras sanguíneas.
- Presencia de una disminución estadísticamente significativa del filtrado glomerular en 2,18 ml/min de media con una desviación típica de 2,9 ml/min.
- Mejoría estadísticamente significativa en los niveles de proteinuria, con un descenso medio de 1,5 g/24 horas.
- No se observaron cambios significativos en el control glucémico de los pacientes.

Datos Analítica Sanguínea. Irbesartan 300 mg (n=68)	Inicio del Estudio.	Finalización del Estudio.	Diferencias relacionadas	95% Intervalo de confianza.	Sig. Estad.
Creatinina (mg/ml)	1,54±0,34	1,60±0,34	0,05±0,06	(0,03/0,06)	p<0,01
Indice de Filtrado Glomerular (ml/min)	50,69±15,17	48,50±13,87	- 2,18±2,95	(-2,9/-1,47)	p<0,01
Potasio (Meq/l)	4,52±0,41	4,66±0,37	0,14±0,49	(0,12/0,15)	P<0,01
Proteinuria (g/24 h)	2,67±0,35	1,13±0,27	-1,54±0,48	(-1,65/-1,42)	P<0,01
Hb1Ac (%)	7,29±0,43	7,28±0,43	-0,01±0,59	(-0,14/0,14)	p=0,98

Tabla 18. Comparativa de las variables analíticas sanguíneas y de orina, del inicio y finalización del estudio, en el grupo de tratamiento con Irbesartan 300 mg.

4.9. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO BASADO EN IRBESARTAN 600 MG.

4.9.1 Variables Ecocardiográficas.

Los cambios en las variables ecocardiográficas a los 9 meses de la inclusión del grupo de pacientes asignados a tratamiento con Irbesartan 600 mg vienen reflejados en la tabla 19. La masa ventricular izquierda experimentó una manifiesta reducción significativa media de $20,67 \text{ g/m}^2$ de superficie corporal. También se observó una reducción de 3,65 mm de tamaño auricular izquierdo de media. Los parámetros de función diastólica experimentaron los siguientes cambios:

- Mejoría con un aumento de $2,28 \text{ cm/seg}$ de velocidad en la Onda e' del anillo septal mitral.
- Descenso de 7,7 puntos de media en el cociente de Velocidad E/e' que refleja una disminución de las presiones de llenado del Ventrículo izquierdo.

Datos Ecocardiográficos. Irbesartan 600 mg (n=66)	Inicio del Estudio.	Finalización del Estudio	Diferencias relacionadas	95% Intervalo de confianza	Sig. Estad.
Masa Ventricular (gr/m^2)	$143,69 \pm 1,72$	$123,01 \pm 2,86$	$-20,67 \pm 3,1$	$(-21,43/-19,91)$	$p < 0,01$
Tamaño Aur. Izq (mm)	$44,7 \pm 2,38$	$41,05 \pm 2,31$	$-3,65 \pm 2,02$	$(-4,15/-3,15)$	$p < 0,01$
Velocidad de Onda E' (cm/seg)	$6,37 \pm 0,54$	$8,65 \pm 0,61$	$2,28 \pm 0,88$	$(2,07/2,5)$	$p < 0,01$
Cociente Veloc E/E	$15,11 \pm 0,93$	$7,37 \pm 1,00$	$-7,7 \pm 1,4$	$(-8,08/-7,39)$	$p < 0,01$

Tabla 19. Comparativa de las variables Ecocardiográficas, del inicio y finalización del estudio, en el grupo de tratamiento con Irbesartan 600 mg.

4.9.2. Variables analíticas sanguíneas y de orina.

Las muestras analíticas recogidas a los 9 meses de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con Irbesartan 600 mg mostraban las siguientes diferencias (Tabla 20):

- Como sucede en el grupo de tratamiento de 300 mg, también se objetivó un aumento de las cifras de creatinina de modo estadísticamente significativo. Algo similar sucede con un incremento medio de la potasemia en $0,15 \text{ Meq/litro}$ estadísticamente significativa.
- El filtrado glomerular reflejó un empeoramiento de 3 ml/min de media.

- Destaca una reducción de las cifras de proteinuria de más de 2 g/24 h, siendo este cambio estadísticamente significativo.
- No hubo diferencias significativas en las cifras de Hemoglobina glicosilada al final del estudio comparadas con la inclusión.

Datos Analítica Sanguínea. Irbesartan 600 mg (n=66)	Inicio del Estudio.	Finalización del Estudio.	Diferencias relacionadas.	95% Intervalo de confianza.	Sig. Estad.
Creatinina (mg/ml)	1,45±0,32	1,51±0,34	0,05±0,08	(0,03/0,07)	p<0,01
Indice de Filtrado Glomerular (ml/min)	54,11±14,95	50,46±13,35	-3,64±3,68	(-4,59/-2,69)	p<0,01
Potasio (Meq/l)	4,40±0,34	4,56±0,31	0,15±0,05	(0,14/0,17)	p<0,01
Proteinuria (g/24 h)	2,67±0,46	0,64±0,25	-2,02±0,44	(-2,13/-1,92)	p<0,01
Hb1Ac (%)	7,29±0,46	7,27±0,41	-0,02±0,62	(-0,12/0,18)	p=0,75

Tabla 20. Comparativa de las variables analíticas sanguíneas y de orina, del inicio y finalización del estudio, en el grupo de tratamiento con Irbesartan 600 mg.

4.10. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS TRATAMIENTOS BASADOS EN IRBESARTAN 300 MG FRENTE A IRBESARTAN 600 MG.

Tras haber presentado los resultados obtenidos por separado en ambos grupos de tratamiento, Irbesartan 300 mg frente a Irbesartan 600 mg, a continuación se muestran los resultados comparativos, entre ellos, con respecto al objetivo principal del estudio. Los datos aparecen resumidos en la tabla 22.

Con respecto a la reducción de la masa ventricular izquierda, la dosis de 600 mg consigue una reducción media de 5.65 (g/m²) significativamente mayor que los pacientes tratados con 300 mg con los intervalos de confianza reflejados en la tabla 17. La dosis de 600 mg. consigue una reducción porcentual del 14,4% mientras que la dosis de 300 mg llega hasta el 10,4%. (Figura 21.).

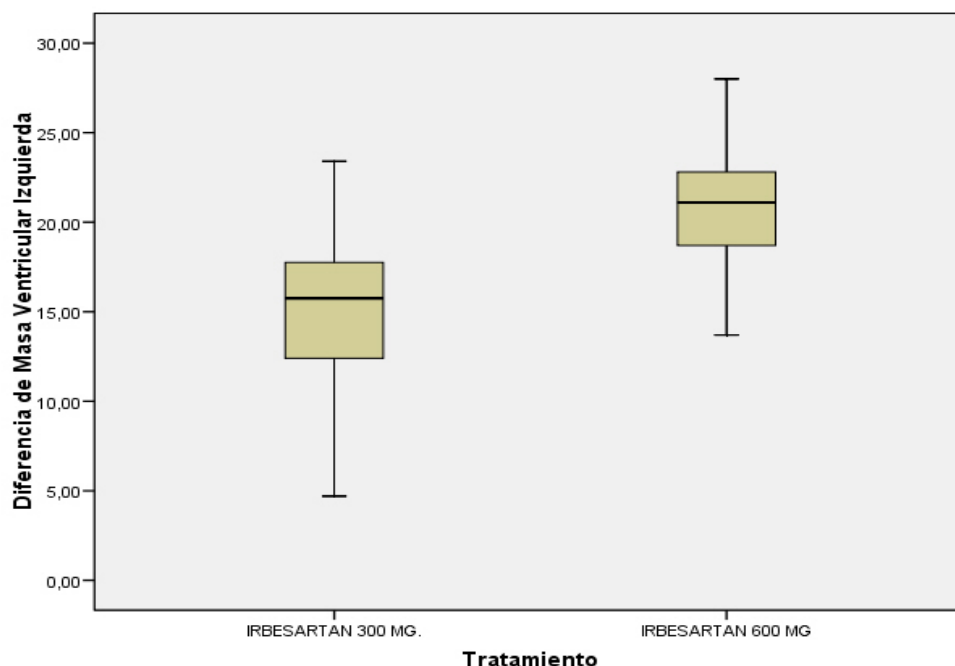


Figura. 21. Reducción en (g/m^2) la masa ventricular izquierda con respecto a tratamiento.

Para establecer la magnitud del efecto de la diferencia se recurrió al cálculo de la ***d de Cohen***¹⁹⁹. La magnitud de este efectos viene tabulada en la tabla 21. En el caso de la diferencia en la masa ventricular izquierda esta magnitud posee un valor de 1,18.

Continuando con los parámetros morfológicos ecocardiográficos, se objetivó una mayor reducción del tamaño de la Aurícula izquierda estadísticamente significativa en los pacientes sometidos a tratamiento con Irbesartan 600 mg, obteniéndose una diferencia de 1,28 mm mayor con estos con respecto a los pacientes tratados con 300 mg (figura. 22), aunque como se describe en los resultados anteriores, ambos tratamiento reducen el tamaño de la aurícula izquierda. La magnitud de este efecto mediante d de Cohen es de 0,69.

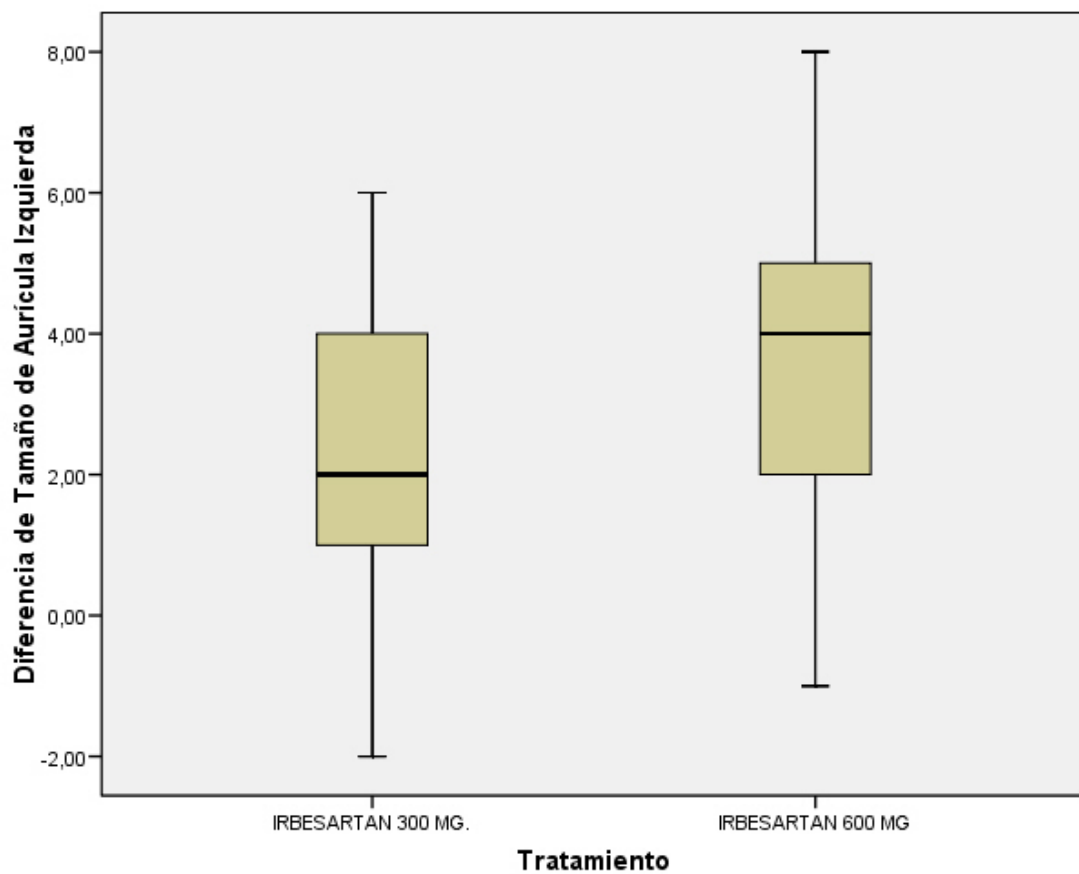


Figura 22. Comparativa de la reducción del tamaño de la Aurícula izquierda en mm de Irbesartan 300 mg frente a 600 mg.

En referencia los parámetros ecocardiográficos del doppler tisular se evidenció lo siguiente:

- Mejoría en la onda e' del doppler tisular de modo comparativo entre ambos tratamientos. La dosis de 600 mg mejora la velocidad de la misma en $2,28 \pm 0,88$ cm/segundo, mostrando una diferencia de 0,82 cm/seg. mayor con respecto a la dosis de 300 mg (Figura 23.) Con respecto a la d de Cohen esta alcanza el valor de 1,02.

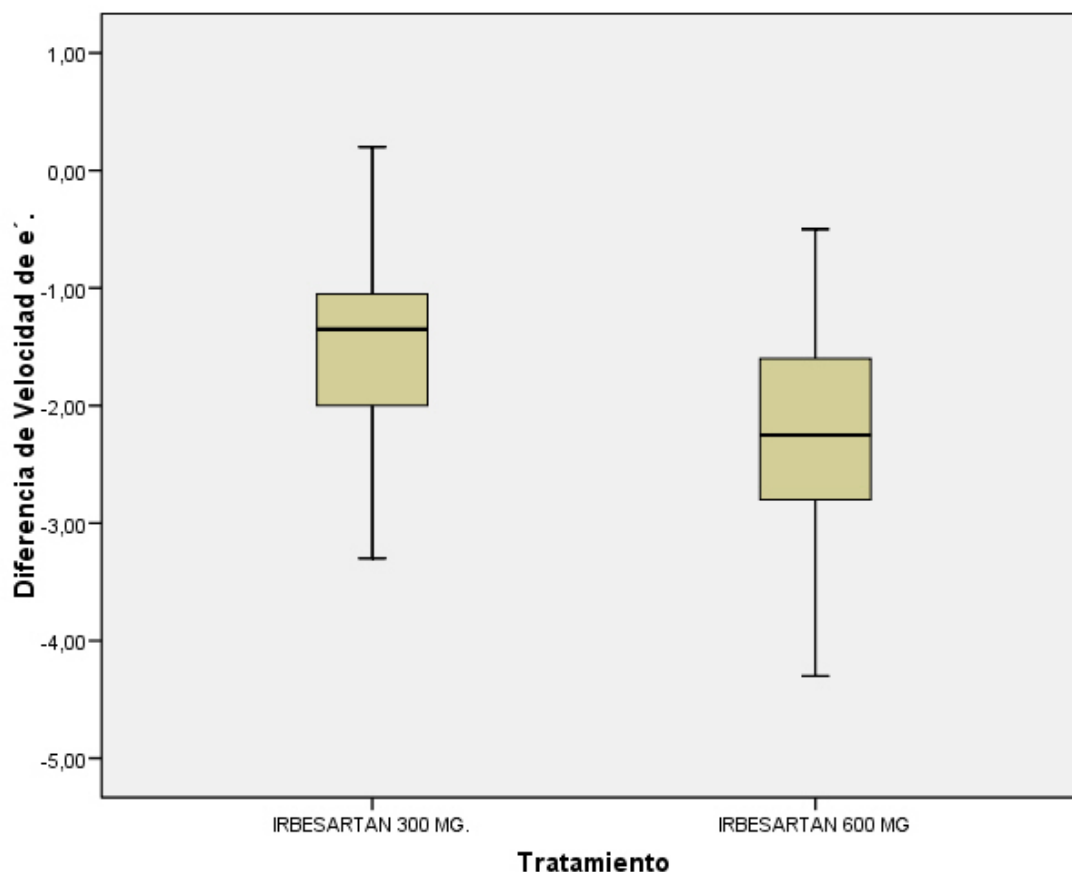


Figura 23. Aumento de la Velocidad de onda e' (Doppler tisular). Notese que la diferencia de la velocidad de onda e' esta en valores negativos, por lo que el mayor incremento es en el grupo de tratamiento basado en Irbesartan 600 mg.

- Las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, determinadas en este caso mediante el Cociente E/e' mejoran , en mayor cuantía y de modo estadísticamente significativo, mediante el empleo de Irbesartan 600 mg ya que se observa una reducción de 7,74 del cociente con esta dosis (figura 24). La diferencia con respecto a Irbesartan 300 mg es de 2,07 puntos mayor con una cuantificación de la magnitud del efecto por d de Cohen de 1.16

Relative Size of Cohen's d

negligible effect (≥ -0.15 and $< .15$)

small effect ($\geq .15$ and $< .40$)

medium effect ($\geq .40$ and $< .75$)

large effect ($\geq .75$ and < 1.10)

very large effect (≥ 1.10 and < 1.45)

huge effect > 1.45

Tabla 21. Magnitud del Efecto.

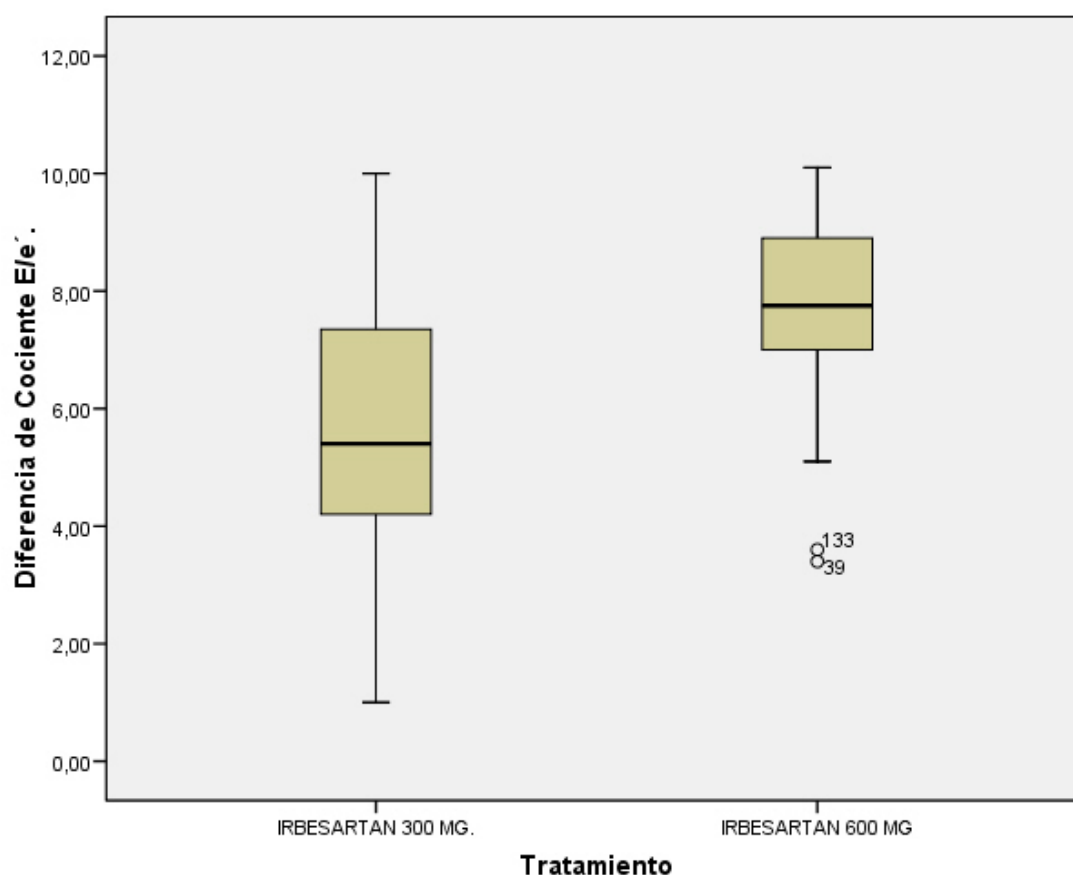


Figura 24. Descenso del Cociente E/e' con respecto al tratamiento. Nótese que la diferencia esta descrito con respecto a la reducción del mismo, por lo que la mayor reducción es en el grupo de tratamiento con Irbesartan 600 mg.

Variables resultado	Irbesartan	n	Media	DE	P	Diferencia de medias	Error de diferencia	típ. la	IC95% medias		d Cohen
									Inferior	Superior	
Diferencia Cociente E/e'.	300 MG.	68	5,67	2,10	<0,01	-2,07	0,31		-2,68	-1,46	1,16
	600 MG.	66	7,74	1,41							
Diferencia de tamaño de Aurícula Izquierda. (mm)	300 MG.	68	2,37	1,72	<0,01	-1,28	0,32		-1,92	-0,64	0,69
	600 MG.	66	3,65	2,03							
Diferencia Masa Ventricular Izquierda (gr/m ²)	300 MG.	68	15,02	3,89	<0,01	-5,65	0,61		-5,83	-3,20	1,18
	600 MG.	66	20,67	3,11							
Diferencia Velocidad Onda e' (cm/seg)	300 MG.	68	1,46	0,76	<0,01	-0,82	0,14		0,54	1,10	1,02
	600 MG.	66	2,28	0,88							

Tabla 22. Resultados comparativos de las variables ecocardiográficas de los tratamientos basados en Irbesartan 300 mg frente a 600 mg a la finalización del estudio.

Por lo tanto, y de modo comparativo, se reduce en mayor cuantía la masa ventricular izquierda, se reduce más el tamaño de la aurícula izquierda y se obtiene una mayor mejoría de la función diastólica, determinada por los parámetros arriba comentados, en los pacientes que estaban bajo tratamiento de la dosis de 600 mg.

4.11. RESULTADOS COMPARATIVOS EN EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO DE LOS TRATAMIENTOS BASADOS EN IRBESARTAN 300 MG FRENTE IRBESARTAN 600 MG. ANALISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE.

Con la finalidad de establecer un modelo predictivo para determinar las variables explicativas o independientes que pudieran influir en las variables dependiente o de resultado, así como para ver sus interacciones y determinar las posibles variables confusoras, se creó un modelo de regresión lineal múltiple en método por pasos hacia delante.

Las variables resultado establecidas fueron las indicadas en el apartado anterior (3):

- Diferencia en la masa ventricular izquierda. Entre el inicio del estudio y finalización del mismo.
- Diferencia de tamaño de la aurícula izquierda. Diferencias. Entre el inicio del estudio y finalización del mismo.
- Diferencia en la Velocidad de onda e' del anillo mitral. Entre el inicio del estudio y finalización del mismo.
- Diferencia del cociente onda E/e' promedio. Entre el inicio del estudio y finalización del mismo.

Se establecieron como posibles variables independientes: En primer lugar la toma de Irbesartan 300 mg frente a 600 mg, seguidos de edad de los pacientes, sexo, IMC, PA, tratamientos al inicio (IECAS, Betabloqueantes, diuréticos, Calcio Antagonistas y alfa bloqueantes), concentración de potasio en sangre al inicio del estudio, concentración de creatinina a nivel sanguíneo al inicio del estudio, proteinuria en orina al inicio del estudio. Destacar que todas las variables introducidas eran las recogidas al inicio del estudio por lo que este modelo nos da información teórica

predictiva, ya conociendo las variables de los sujetos teóricamente podemos establecer una estimación de los valores de las variables respuesta.

Los resultados se muestran en la tabla 23. Como se puede observar en todos ellos la variable independiente principal del estudio: Tratamiento con Irbesartan 300 mg frente a 600 mg es la única que determina un nivel de influencia sobre las cuatro variables resultado y estadísticamente significativa con $p < 0,001$ en todas ellas.

Variable dependiente Variables independiente	Basales.				
	β	p	IC95%		R^2
			Inferior	Superior	
Diferencia Cociente Onda E/e'. (Inic-Fin)					
Irbesartan 300 mg/600mg.	1,97	<0,001	1,36	2,58	0,252
Creatinina al inicio	-1,11	0,016	-2,01	-0,21	
Diferencia Aurícula Izquierda (mm) (Inic-Fin)					
Irbesartan 300 mg/600mg.	1,28	<0,001	0,66	1,90	0,172
Proteinuria al inicio	-1,31	0,001	-2,10	-0,51	
Diferencia Masa Ventricular Izquierda (g/m²) (Inic-Fin)					
Irbesartan 300mg/600 mg.	5,87	<0,001	3,44	6,05	0,294
Diferencia Velocidad Onda e' (cm/seg) (Inic-Fin)					
Irbesartan 300mg/600mg	-0,83	<0,001	-0,55	-1,11	0,206

Tabla 23. Modelo de Regresión Lineal Múltiple. Datos Basales. (Inic-Fin): Diferencia entre valor inicial de la variable del estudio y valor final de la variable del estudio.

Pormenorizando por cada una de las variables resultado.

- Con respecto a la disminución de la masa ventricular izquierda, nos determina que los pacientes en tratamiento con Irbesartan 600 mg incrementa en 5,87 puntos (β) la diferencia de medias en cuanto a reducción de masa ventricular izquierda con respecto a los pacientes en tratamiento con 300 mg. Esta variación explica el 29.4% del cambio observado (R^2).
- El tamaño de la Aurícula izquierda se ve reducido en 1,28 puntos más mediante el empleo de la dosis de 600 mg siendo esto muy estadísticamente significativo como sucedía en el caso anterior y explicando esta variación en el 17,2% (R^2). Pero con un matiz importante: a igualdad de proteinuria al inicio del tratamiento, ya que por cada gramo/24 hora de más que tenga el paciente a la inclusión se reduce en 1.31 puntos esta diferencia.
- En referencia a una de las variables resultado de función diastólica, como es la diferencia de la Onda e', se observó que se produce un incremento de 0,83 cm/seg mediante el empleo del tratamiento con 600 mg mayor que si empleamos 300 mg. Por lo que los pacientes con 600 mg experimentan una mayor mejoría de la velocidad de relajación del ventrículo izquierdo que los sometidos a tratamiento con Irbesartan 300 mg estadísticamente significativa. Esta variación explica el 20,6% (R^2) del cambio observado.
- Por último la diferencia del Cociente E/e' entre el inicio del estudio y el final del mismo, disminuye en 1,97 puntos más si el paciente estaba en tratamiento con 600 mg de Irbesartan con respecto a aquellos que estaban con 300 mg del mismo fármaco. Dicho cambio, al igual que en todas las variables resultado anteriores, es estadísticamente significativo con $p < 0,001$, y explicando un 25,2% de este cambio (R^2). Hay que indicar que esto se produce a igualdad de los niveles de creatina al inicio del estudio, ya que por cada punto elevado de creatinina al inicio del mismo supone una reducción de 1,11 puntos en el descenso de la variable resultado. De todos modos el tratamiento con Irbesartan 600 mg conlleva una reducción significativa mayor de este cociente y por lo tanto una mejor dinámica en la reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

Por otro lado se realizó un segundo modelo de regresión lineal múltiple incluyendo las mismas variables resultado, y a su vez se introdujeron variables

independientes similares a las anteriores: Toma de Irbesartan 300 mg frente a 600 mg, edad de los pacientes, sexo, IMC, tratamientos al inicio (IECAS, Betabloqueantes, Calcio Antagonistas, Diuréticos y alfa bloqueantes) *pero además se adjuntaron variables que comportaban cambios producidos durante el tratamiento. Se incluyeron variables que mostraban los cambios: el IMC durante la duración del tratamiento, cambios en el potasio plasmático durante el tratamiento, cambios en la creatinina durante el tratamiento, cambios durante la proteinuria durante el tratamiento y cambios en la PA durante el tratamiento.* De este modo se pudo determinar si las alteraciones ocasionadas por el tratamiento influenciaban en la variables resultado obtenidas. En la tabla 24 se muestran todos ellos.

Revisando cada una de las variables dependientes se obtuvo:

- Con respecto a la disminución de la masa ventricular izquierda, el tratamiento con Irbesartan 600 mg producía un descenso de 5,65 puntos mayor, estadísticamente significativo, que el tratamiento con 300 mg de Irbesartan. Esta variación explica el 39% (R^2) del cambio observado.
- En referencia al otro parámetro ecocardiográfico morfológico, como es la disminución del tamaño de la aurícula izquierda, se observó una reducción de 1,28 mm más de diferencia en la línea de tratamiento que incluía la dosis de 600 mg de Irbesartan con respecto a los 300 mg del mismo tratamiento. Esta reducción fue muy estadísticamente significativa.
- Se obtuvo una mayor mejoría en la función diastólica en el grupo de pacientes en tratados con Irbesartan 600 mg. En este grupo se vio un incremento de 0,74 cm/seg. mayor en la velocidad de la onda e' con respecto a los pacientes tratados con Irbesartan 300 mg. Esta diferencia era a igualdad de cambios en la creatinina, ya que un incremento de la creatinina en más de 1 punto aumentaba el incremento de la onda e' en 2,94 cm/seg.
- En relación con el Cociente de Onda E/e' se evidenció un descenso del mismo de 2,07 puntos mayor en los pacientes asignados al brazo de Irbesartan 600 mg que los asignados a Irbesartan 300 mg con una R^2 de 0,252. Por lo que nuevamente se obtuvo un mayor descenso de las presiones de llenado en el ventrículo izquierdo con la dosis de 600 mg comparativamente a la de 300 mg.

Variable dependiente Variables independiente	Durante el tratamiento.				
	B	p	IC95%		R ²
			Inferior	Superior	
Diferencia Cociente Onda E/e' (Inic-Fin) Irbesartan 300 mg/600mg.	2,07	<0,001	1,46	2,68	0,252
Diferencia Aurícula Izquierda (mm) (Inic-Fin) Irbesartan 300 mg/600mg.	1,28	<0,001	0,64	1,92	0,106
Diferencia Masa Ventricular Izquierda (g/m²) (Inic-Fin) Irbesartan 300mg/600 mg.	5,65	<0,001	4,45	6,86	0,394
Diferencia Velocidad Onda e' (cm/seg) (Inic-Fin) Irbesartan 300mg/600mg	- 0,74	<0,001	-1.02	-0,46	0,253
Diferencia de Creatinina	-2,94	<0,001	-4,93	-0,96	

Figura 24. Modelo de Regresión Múltiple Lineal. Durante el tratamiento. (Inic-Fin): Diferencia entre valor inicial de la variable del estudio y valor final de la variable del estudio.

Desde un punto de vista global debe hacerse hincapié, que como sucedía en el modelo de regresión lineal múltiple previo, es principalmente la variable tratamiento con Irbesartan 300 mg frente a Irbesartan 600 mg la que determina los cambios en todas las variables resultado y de un modo estadísticamente significativo con $p < 0,001$ en todas ellas.

4.12. PERDIDAS DE PACIENTES DURANTE EL SEGUIMIENTO Y PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS.

Como se comentó al inicio del apartado material y métodos este estudio es ensayo clínico aleatorio simple ciego por intención de tratar.

De manera global los tratamientos fueron muy bien tolerados por los pacientes, y de hecho, en ninguno de ellos se produjeron elevaciones de los niveles sanguíneos de potasio por encima de los 5.5 Meq/litro, ni incrementos de la creatinina en mas de un punto, ni descenso del filtrado glomerular mayores de 10 ml/min.

Durante el seguimiento en el brazo de tratamiento de Irbesartan 300 mg se *suspendió el tratamiento en dos pacientes (1,4%) por presentar clínica hipotensión con cifras tensionales que lo ponían de manifiesto, en tres pacientes no se pudo evaluar los parámetros de función diastólica dado que desarrollaron fibrilación auricular, pero si la MVI y las dimensiones auriculares.*

En el grupo de pacientes de 600 mg se suspendió el tratamiento en tres pacientes por hipotensión arterial. No hubo otras incidencias.

5. DISCUSIÓN.



5. DISCUSIÓN.

5.1. PRINCIPALES HALLAZGOS.

Nuestro estudio demuestra una mayor reducción de la masa ventricular izquierda y un incremento significativo en la mejora de los parámetros de función diastólica, ambos determinados ecocardiográficamente, mediante el empleo de dosis elevadas de Irbesartan (600 mg) frente a dosis estándar de Irbesartan (300) mg sobre un tratamiento antihipertensivo ya establecido de base durante un período de seguimiento de 9 meses y de modo independiente al descenso de las cifras de PA. Siendo en ambos casos bien tolerados estos tratamientos y sin presencia de efectos adversos relevantes.

Estos hallazgos se producen en una población hipertensa, diabéticos tipo 2 con ND proteinúrica y con una importante carga aterosclerótica ya establecida, así como con diagnóstico ecocardiográfico previo de hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo moderada-severa y disfunción diastólica. Esta última determinada mediante el empleo de Doppler tisular, técnica más precisa y más reproducible para la valoración de la función diastólica del VI que los parámetros ecocardiográficos convencionales previos.

5.1.2. DATOS PREVIOS A LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.

Fueron valorados, inicialmente 197 pacientes con diagnóstico de HTA, DM tipo 2 y ND proteinúrica No haciendo referencia a los pacientes que no quisieron formar parte del estudio por su negativa a la firma del consentimiento informado (n:3) es importante destacar lo siguiente:

- El 14,2% de los pacientes no presentaban criterios de Hipertrofia Ventricular Izquierda Concéntrica. Lo que pone de manifiesto el elevado porcentaje de pacientes (85,8%) que presentan una masa ventricular elevada con diagnóstico de DM tipo 2 e HTA. Estos datos son concordantes con los publicados en estudios como el Cardiovascular Health Study¹⁶ y en la cohorte del Strong Heart Study¹⁷ donde la presencia de ambos factores de riesgo aumentan, y mucho, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, esta última muy asociada a la presencia de DM^{18,19}.

- En aquellos paciente con diagnóstico ecocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda la alteración de los parámetros de función diastólica estaba presente en la gran mayoría de los pacientes (92%). La presencia de disfunción diastólica es más frecuente en paciente hipertensos²⁰⁰ y ésta aumenta mucho más si se asocia a hipertrofia ventricular izquierda.
- Otro dato relevante es que el 8,1% de los pacientes presentaban Fibrilación Auricular en el momento del estudio Ecocardiográfico. La asociación de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y fibrilación auricular es algo ya descrito y publicado en estudio como el de Tsang y cols¹⁸³. En este estudio se observó que en una cohorte de pacientes con disfunción diastólica (n:569) el 18% desarrolló fibrilación auricular en un seguimiento medio de 4.0 ± 2.7 años y donde los factores predictores independientes fueron la edad, la historia de DM o cardiopatía isquémica, la HVI y el volumen de la aurícula izquierda.

Así pues, finalmente, los pacientes recogidos en nuestra muestra no distan mucho de los reflejados en estudio previos.

5.1.3. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES.

Los pacientes de nuestra muestra eran relativamente jóvenes y con un claro predominio del sexo masculino correspondiente a casi la tercera parte los pacientes incluidos.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular todos los pacientes estaban diagnosticados de DM tipo 2 e HTA. En ambos casos el tiempo de evolución de ambos factores de riesgo estaba en torno a los 5 años. Junto a estos factores de riesgo la dislipemia se encontraba casi en el mitad de la muestra, relación habitual en pacientes con DM tipo 2.

Los paciente de la muestra presentaban un muy alto riesgo cardiovascular ya que próximo a la mitad de los pacientes eran fumadores y exfumadores (46,3%) y similar a este porcentaje se encontraba historia previa de cardiopatía isquémica con un 52,2%. Además de ello, había pacientes con Arteriopatía periférica (11,2%) por lo que en conjunto era una población con muy alta carga aterosclerótica.

Con todo, tras aleatorización entre ambos grupos, no existía diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables comentadas.

5.1.4. TRATAMIENTO PREVIO.

Sólo en torno a una quinta parte de los pacientes estaba en tratamiento con IECAS, dato muy llamativo, ya que la intervención terapéutica sobre el bloqueo del SRAA es objetivo primordial en este grupo de pacientes según figura en la guías de práctica clínica. Pero esto es justificado teniendo en cuenta que el uno de los principales criterios de exclusión del estudio era que los pacientes no estuvieran tomando ARAll, familia de fármacos de referencia en esta patología, situación que hizo que el proceso para obtener nuestra muestra fuera tremendamente laborioso y prolongado en el tiempo (en torno a 6 años). Por otro lado fue algo muy positivo para los investigadores ya que se iba a actuar sobre un SRAA poco inhibido y por lo tanto los resultados obtenidos estaban muy vinculados a esta actuación. De los IECAS empleados para el tratamiento el más empleado fue el Enalapril, en el 44,7%.

El tratamiento en estos pacientes estaba fundamentalmente compuesto por diuréticos, concretamente de ASA (76.75%) seguido por Tiazidas (19,5%) y de modo muy reducido Antialdosterónicos. Los calcio antagonistas estaban presentes en un poco más de la mitad de los pacientes y los betabloqueantes en el 40% de ellos, dejando un número reducido de pacientes en tratamiento con Alfa bloqueantes.

La combinación de dichos tratamientos estaba presente en la totalidad de la muestra y ningún sujeto estaba únicamente con un solo fármaco.

En cuanto al tratamiento diabético la gran mayoría de los pacientes estaba insulinizado con un 90% de la muestra, asociándose un antidiabético oral de forma frecuente (59%).

El 88% de la muestra estaba con estatinas, dato esperable dado que todos los pacientes eran diabéticos y que además un alto porcentaje, como se ha comentado con anterioridad, estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica. Por otro lado la presencia de antiagregantes era del 63,4%, tasa que alcanzaba el 91,4% en los pacientes isquémicos.

Tras la realización de análisis estadístico se vió que ambos grupos de tratamiento con Irbesartan 300 mg e Irbesartan 600 eran completamente comparables sin la existencia de diferencias significativas con respecto a los tratamientos previos.

5.1.5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y TENSIÓN ARTERIAL.

En referencia al IMC, nuestra muestra estaba en un rango de Sobrepeso-Obesidad. No existiendo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento con respecto a esta variable. A la finalización del estudio el IMC en el grupo de 300 mg experimentó un ligero ascenso de aproximadamente un cuarto de punto, que resulto estadísticamente significativo pero que no implicaba relevancia clínica. Por otro lado en el grupo de 600 mg el IMC permaneció similar sin diferencias estadísticamente significativas.

Se compararon ambos IMC en ambos brazos no existiendo diferencias ($p:0,51$). Por lo que en conclusión no hubo cambios relevantes clínicamente en el IMC, dato importante ya que el IMC determina variaciones en la MVI como se refleja en el estudio de Levy y cols.²⁰¹ donde al igual que la edad y la TA, la obesidad sería un factor independiente de HVI en ambos sexos, con un incremento del 47% en varones y 51% en mujeres por cada incremento de 2kg/m^2 en el IMC.

Con respecto a las cifras de tensión arterial, nuestros pacientes, mostraban una Hipertensión arterial grado 1-2 a pesar del tratamiento que tomaban previamente a la inclusión en el estudio, presentando una Presión Arterial Sistólica en torno a 151/85 mmHg. Ambos grupos eran comparables estadísticamente con respecto a estas cifras tensionales.

A la conclusión del estudio, en ambos grupos de tratamiento se normalizaron las cifras de TA con valores inferiores a 130/80 mmHg, tal y como marca el objetivo de las guías de práctica clínica.

Los valores alcanzados de PA no presentaban diferencias estadísticamente significativas comparando ambos grupos. Esto es de vital importancia ya que las cifras de TA es uno de los factores determinantes de la grado de HVI tal y como se refleja en estudio de Framingham que puso de manifiesto una asociación continua entre la TA y la HVI⁴.

5.1.6. VARIABLES ANALÍTICAS SANGUÍNEAS Y DE ORINA.

Ambos grupos de tratamiento presentaban Insuficiencia Renal Estadio 3, con creatinina y filtrados glomerulares comparables estadísticamente. Se estableció el

empleo de MDRD4 como parámetro de medición del Filtrado Glomerular asumiendo que infraestima el filtrado en un 15% aproximadamente²⁰². El grupo de 300 mg de Irbesartan presentaba un índice de filtrado glomerular un poco inferior, menos de 4 ml/min, con respecto al de 600 mg; no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Una vez concluido el estudio se observó en ambos grupos de tratamiento un descenso en el índice de filtrado glomerular:

- En el grupo asignado a Irbesartan 300 mg se produjo un descenso medio del filtrado de 2,18 ml/min. Este cambio posee muy poca relevancia clínica. A su vez este descenso se acompañó de un incremento en la cifras de creatinina de 0,05 mg/ml y un aumento en las cifras de potasio sanguíneas de 0,14 Meq/litro estadísticamente significativas, que tampoco conllevan ningún tipo de trascendencia clínica.
- En el grupo asignado a Irbesartan 600 mg, el filtrado disminuyó en 3,64 ml/min, aumento la creatinina sérica en 0,05 mg/ml y el potasio en 0,15 Meq/l. Al igual que en el grupo de 300 mg, estos cambios poseen muy poca relevancia clínica.

Los datos anteriores son concordantes comparativamente con los estudio realizados en pacientes con nefropatía proteinúrica y empleo de dosis elevadas de ARA II. Destacando uno de los estudios más relevantes y realizado con el mismo ARA II (Irbesartan), Rossing y cols¹⁹⁴ mediante el empleo de dosis de Irbesartan 300 mg, Irbesartan 600 mg e Irbesartan 900 mg obtuvieron un descenso del filtrado glomerular de 4, 7 y 8 ml/min respectivamente. En este estudio el efecto antiproteinúrico obtenido se acompañaba a su vez de cambios clínicamente no relevantes también en el potasio pero con una buena tolerancia clínica. Además ponía de manifiesto un descenso en las cifras de aldosterona.

Con respecto a la proteinuria se objetivó en ambos grupos un descenso muy marcado de la misma. En el grupo de Irbesartan 300 mg se evidenció un descenso de las cifras de 1,54 g/24 horas y en el grupo de 600 mg este descenso fue aún mayor alcanzando una diferencia de 2,02 g/24 horas. Se puede comentar que de modo comparativo existen diferencias significativas, pero los datos más concretos pertenecen a otro trabajo de investigación que realizamos con otro grupo de investigadores. En nuestro se estableció únicamente ver la evolución de los cambios

producidos en la proteinuria sin entrar en más valoraciones. Los datos obtenidos en descenso de proteinuria son similares al trabajo realizado por Ros y cols²⁰³ en pacientes con ND proteinúrica empleando dosis elevadas de ARaII, pero en este caso había pacientes con DM tipo 1 y tipo2.

Para finalizar este apartado hay que hacer referencia al control glucémico de estos pacientes. Todos ellos presentaban unas cifras de Hb1AC ligeramente elevadas, aunque no excesivamente, con unos valores en torno al 7,3 % al inicio del estudio, no habiendo diferencias estadísticamente significativas, al igual que tampoco las hubo a su finalización, tanto en el grupo de Irbesartan 300 mg como en el de Irbesartan 600 mg. Todo esto es relevante dada la importancia que conlleva el mal control glucémico en cuanto al riesgo cardiovascular y a su estrecha relación con el desarrollo e incremento de la MVI^{16,17}.

5.1.7. VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.

5.1.7.1 Variables Ecocardiográficas. Masa ventricular izquierda.

En referencia a una de la variables más importantes de este estudio, como es la MVI, nuestra muestra presenta unos valores cuantitativos significativamente elevados. Nuestros pacientes presentaban una MVI en torno 143 gr/m² de superficie corporal. Esto corresponde a una alteración de la MVI moderada-severa según se determina en los estudios realizados por Devereux y cols¹⁵¹.

Los valores de la masa ventricular izquierda eran muy similares en ambos grupos de tratamiento a la inclusión, no existiendo diferencias significativas entre ambas.

En referencia al grupo de Irbesartan 300 mg. a la conclusión del estudio hubo una disminución del $11,78 \pm 3,3\%$ (IC95%:10,98-12,62) de la masa ventricular izquierda inicial alcanzando un valor del $128,38 \pm 3,63 \text{ g / m}^2$, resultado estadísticamente significativo ($p < 0,01$)

El grupo de Irbesartan 600 mg redujo la MVI en un $16,86 \pm 2,82\%$ con IC:95% entre 16,15-17,51, llegando a un valor final de $123,01 \pm 2,86 \text{ g / m}^2$. Descenso, al igual que en el caso anterior, de MVI estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Los resultados anteriores son concordantes a los resultados obtenidos en el meta-análisis publicado por Klingbeil y cols sobre la reducción de masa ventricular izquierda determinada por ecocardiografía donde comparaban la eficacia de varios ensayos clínicos con diuréticos, beta bloqueantes, calcio antagonistas, IECAs y ARAII¹⁶⁶. La mayor reducción obtenida la mostraban los ARA II con un porcentaje del 13% e IC95% (8-18%). Valor próximo a la conseguida en nuestro estudio en pacientes con una dosis de Irbesartan de 300 mg. En cambio esta cifra es inferior a la lograda en nuestro trabajo en el grupo de pacientes asignados a Irbesartan 600 mg que, como se indica más arriba, estaba en torno al 17%. Un dato a tener muy en cuenta es que la masa ventricular media en el trabajo de Klingbeil era de $134 \pm 22 \text{ g / m}^2$, significativamente inferior a la de nuestra muestra ($143 \pm 1,55 \text{ gs / m}^2$).

Respecto a la comparativa entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la reducción de MVI:

- En el grupo de Irbesartan 300 mg, se redujo la MVI en una media de $15,02 \pm 3,89 \text{ g / m}^2$ (IC95%: 14,08/15,96).
- En el grupo de Irbesartan 600 mg, se obtuvo una reducción de la MVI de $20,67 \pm 3,11 \text{ g / m}^2$ de media con un IC95%: 19,91/21,43.
- Por lo que el empleo de la dosis de 600 mg produce una mayor reducción de la MVI con una diferencia de medias de $5,65 \text{ g / m}^2$ (IC95%: 3,20/5,83) con respecto a la dosis de 300 mg de Irbesartan. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$)

Con el fin de establecer la magnitud del efecto comparativo se recurrió al cálculo de la *d de Cohen*, parámetro estadístico que es ampliamente empleado en la literatura científica¹⁹⁹. Al determinar la magnitud de este cambio obtuvimos una *d de Cohen* de 1,18, este resultado implica un efecto de gran magnitud. (tabla. 16).

5.1.7.2 Variables Ecocardiográficas. Tamaño de la aurícula izquierda.

La determinación del tamaño auricular izquierdo puede aportar una información adicional y es uno de los hallazgos que ayudan a establecer la presencia de disfunción diastólica del VI.

Como se comentó con anterioridad, el tamaño de la aurícula izquierda fue determinado ecocardiográficamente por medio de modo M en paraesternal eje largo, si bien es cierto que las recomendaciones actuales según determinan las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea es la determinación del volumen auricular indexado¹⁴⁰.

La mayor parte de los trabajos realizados, en los que se determina la MVI asociados a tratamiento farmacológicos, no se realizan mediciones del tamaño auricular izquierdo, solamente destacar estudio realizado por Cuspidi y cols²⁰⁴. En este estudio se determina el tamaño de la aurícula izquierda mediante modo M en el contexto de pacientes con HTA no tratados en los que se busca la presencia de lesiones de órganos diana mediante la determinación del cálculo de la MVI, el grosor íntima media y el tamaño de la aurícula izquierda entre otros. Hay que destacar que las recomendaciones de las guías son publicadas en 2006 y previamente, como en este trabajo, se seguía usando como referencia guías clínicas anteriores a los años dos mil.

En los estudios realizados para determinar la función diastólica, solamente en el estudio VALIDD realizado por Salomon y Cols²⁰⁵ publicado en 2007, se realiza una determinación del tamaño auricular izquierdo mediante el cálculo del volumen de aurícula izquierda indexado, en otros más recientes como el trabajo realizado por Adriaan y cols²⁰⁶ en pacientes con hipertensión arterial y disfunción diastólica, realizan esta medición empleando el clásico modo M en eje paraesternal largo.

Así pues la determinación del tamaño auricular izquierdo es heterogéneo en los estudios publicados.

En nuestra muestra se obtuvo una reducción de $2,37 \pm 1,72$ mm (IC95%: 1.95/2,78) en el grupo de tratamiento con Irbesartan 300 mg frente a una reducción de $3,65 \pm 2,02$ mm (IC95%: 3,15/4,15) en el grupo de tratamiento con Irbesartan 600 mg. Esto arroja una diferencia de mayor de reducción en el grupo de 600 mg de 1,28 mm (IC95%: 0,64/1,92) con respecto al grupo de 300 mg. El cálculo de la d de Cohen determina una magnitud del efecto de 0,69 correspondiente a un cambio de media magnitud.

Por lo tanto la dosis de 600 mg de Irbesartan parece ser más potente en la reducción del tamaño auricular izquierdo y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

5.1.7.3 Variables ecocardiográficas. Velocidad de la onda e' mediante Doppler tisular.

En nuestra nuestro trabajo se estableció la determinación de los parámetros de función diastólica mediante el empleo de la determinación de la Velocidad de onda e' del anillo mitral tanto septal como lateral.

Esto se justifica porque, a grandes rasgos, el doppler pulsado del flujo mitral ha sido convencionalmente la forma de determinar ecocardiográficamente la función diastólica del VI. Esta técnica permite determinar los gradientes de flujo intracavitarios que dependen de la relajación del ventrículo izquierdo pero a su vez de la precarga, del volumen sistólico y de la rigidez de la aurícula y el ventrículo izquierdo²⁰⁷.

El doppler tisular ecocardiográfico permite medir de forma directa las velocidades diastólicas y sistólicas en el miocardio. Las velocidades de la pared obtenidas por doppler tisular son precisas y reproducibles, así como han demostrado ser de una gran utilidad para el estudio de las propiedades elásticas y contráctiles del miocardio²⁰⁸. La velocidad pico temprana de la onda e' diastólica del anillo mitral, ya sea lateral o septal, *es relativamente independiente de la precarga*, lo que hace que el doppler tisular sea más sensible que el doppler pulsado del flujo mitral en la detección de una función diastólica alterada, y más todavía si existe HVI y función sistólica conservada^{209,210}. Un dato relevante a destacar es que la velocidad de onda e' es dependiente de la edad de los sujetos, al igual que sucede con el resto de los parámetros ecocardiográficos de función diastólica, incluidos los del doppler pulsado del flujo mitral, y también, aunque en menor grado del sexo. En este caso ambos grupos de tratamiento eran comparables en edad y sexo.

Según las Guías de HTA de la Sociedad Europea de Cardiología de 2013, se recomienda que la determinación de la función diastólica se base en la velocidad e' (ya sea septal o lateral del anillo mitral) y otras mediciones como el cociente entre E y e' transmitral promedio septal y lateral (E/e') y el tamaño de la aurícula izquierda, aunque esta última, como se ha dicho con anterioridad, calculando el volumen indexado de la misma¹⁹⁸.

En nuestro estudio, se objetivó un incremento de la onda e' del anillo mitral en $1,46 \pm 0,75$ cm/seg (IC95%:1,28/1,64) en el grupo de tratamiento con Irbesartan 300 mg, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

En el grupo de tratamiento con 600 mg este incremento fue de $2,28 \pm 0,88$ cm/seg (IC95%: 2,07/2,5) con respecto a la velocidad de onda e' del anillo mitral determinada por doppler tisular. Al igual que en el caso anterior esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

De modo comparativo entre ambas líneas de tratamiento se puso de manifiesto un mayor incremento de la velocidad de onda e' en 0,82 cm/seg (IC95%: 0,54 / 1,10) con la dosis de 600 mg de Irbesartan. Cuantificando la magnitud del efecto se obtuvo una d de Cohen de 1,02, lo que corresponde a un gran efecto.

Así pues la dosis de Irbesartan 600 mg parece mejorar más la velocidad de onda e' del anillo mitral de forma comparativa a la dosis de 300 mg de forma estadísticamente significativa.

5.1.7.4. Variables Ecocardiográficas. Cociente de onda E / e'.

Este parámetro ecocardiográfico nos permite estimar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo²¹¹. Y se correlaciona muy bien la presión capilar pulmonar media²⁰⁹. La presencia de un cociente mayor de 15 determina presiones de llenado del VI superiores a 12 mmHg, por debajo de 8 se consideran presiones intermedias, en el caso de valores comprendidos entre 15 y 8 hay que determinar otros parámetros. Estas determinaciones son válidas siempre y cuando la FE de VI esté conservada como es el caso de nuestra muestra.

Como se comentó en el apartado anterior, este parámetro es otro de los indicados por las guías de práctica de la Sociedad Europea de Cardiología para realizar una valoración completa de la función diastólica.

El cociente E/e' de nuestra muestra era del $15,04 \pm 0,98$, a todas luces mostraba una presiones de llenado elevadas en la gran mayoría de los pacientes.

En el grupo de tratamiento con 300 mg de Irbesartan se produjo una reducción de este cociente de $5,67 \pm 2,10$ (IC95%: 5,16 / 6,17) de forma estadísticamente significativa. Mientras que en el grupo de tratamiento de Irbesartan 600 mg se observó

un descenso del cociente de $7,7 \pm 1,41$ puntos (IC95%:7,39 / 8,08) al igual que en caso anterior con una $p < 0,01$.

Comparando ambas disminuciones del cociente en los grupos de tratamiento se evidenció un mayor descenso del mismo en el brazo de tratamiento de 600 mg con una diferencia mayor de 2,07 puntos (IC95%:1,46 / 2,68). Estableciéndose una magnitud del efecto por d de Cohen de 1,16, similar a la experimentado en el desenso de la masa ventricular izquierda (un muy gran efecto).

5.1.8. ANALISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE.

Con el objetivo de establecer y determinar cual eran los factores independientes que afectaban en los cambios experimentados en las variables resultados de los objetivos principales del estudio (Regresión de masa ventricular izquierda, disminución de tamaño de la aurícula izquierda, aumento de la velocidad de onda e' del anillo mitral y descenso del cociente E/e') se realizaron dos modelos de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante sin, en ningún momento, establecer un primer paso de entrada forzada del grupo de tratamiento.

En el primer modelo se introdujeron las variables independientes que podían influir en las variables resultado. Las variables introducidas se comentaron en apartados anteriores (Irbesartan 300 mg frente a 600 mg, edad de los pacientes, sexo, IMC, PA, Tratamientos al inicio, concentración de potasio en sangre al inicio del estudio, concentración de creatinina a nivel sanguíneo al inicio del estudio, proteinuria en orina al inicio del estudio).

Los resultados arrojaron que en todas las variables respuesta, la variable independiente que determinaba los cambios era el tratamiento que tomaban los pacientes y concretamente la toma de Irbesartan 600 mg determinaba mayor grado de cambio con respecto a la dosis de 300 mg, siendo en todos los apartados estadísticamente significativo con $p < 0,001$.

Entrando en detalles y valorando cada una de las variables resultados comentamos lo siguiente:

- En la variable que mostraba el descenso de la masa ventricular izquierda el

tratamiento con irbesartan 600 mg aumenta en $5,87 \text{ g/m}^2$ (IC95%:3,44/6,05) la reducción de la masa ventricular izquierda con respecto a la dosis de 300 mg. Siendo esta dato estadísticamente significativo con una $p < 0,001$.

- Con respecto a la reducción del tamaño de aurícula izquierda, también es el tratamiento con 600 mg el que reduce del tamaño 1,28 mm más con respecto a Irbesartan 300 mg (IC95%:0,66 / 1,90), pero en este caso con un matiz: a igualdad de las cifras de proteinuria al inicio. Este dato es un poco desconcertante y los autores de este trabajo no encontramos explicación fisiopatológica a este hecho, tampoco se ha encontrado en la literatura ningún trabajo que establezca esta relación pero podría ser motivo de un estudio a posteriori.
- La Velocidad de onda e' del anillo mitral se ve incrementada de modo más marcada en el grupo de pacientes que estaban bajo tratamiento con 600 mg de Irbesartan con respecto a los de 300 mg de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Se produjo un aumento de velocidad de 0,83 cm/segundo (IC95%: 0,21 / 1,11) mayor con la dosis de 600 mg.
- Finalmente con respecto al cociente E/e', al igual que con todas las variables anteriores, la dosis de 600 mg de tratamiento con Irbesartan determinó un descenso de 1,97 puntos (IC95%: 1,36 / 2,58) mayor que si se emplea la dosis de 300 mg. Pero en esta ocasión viene determinado a igualdad de creatinina al inicio. Esto no tiene relevancia clínica, ya que esto implica que a igualdad de tratamiento el incremento en un punto de las cifras de creatinina disminuirá el descenso del cociente en 1.11 puntos. Esto en parte podría estar justificado dado que el Cociente E/e' es un parámetro dependiente de la precarga²¹², por lo que en pacientes con creatinina mas elevada podría estar en relación con una mayor volemia y por lo tanto una mayor precarga. Aunque si que es cierto que no aparece como variable independiente el filtrado glomerular.

En el segundo modelo de regresión lineal múltiple creado fue para determinar si los cambios que aparecían en las variables: presión arterial, creatinina, potasio, filtrado glomerular y proteinuria, recordando que estas eran modificadas con el tratamiento, determinaban variaciones en las variables respuesta. También se incluyeron las variables: Tratamiento: Irbesartan 300 mg frente a 600 mg, edad de los pacientes, sexo, IMC. Tratamientos al inicio (IECAS, Calcio antagonistas, Betabloqueantes, diuréticos).

Como sucedió en el modelo de regresión anterior **los resultados mostraron que en todas las variables respuesta, la variable independiente que determinaba los cambios era el tratamiento que tomaban los pacientes, y concretamente la toma de Irbesartan 600 mg, determinaba mayor grado de cambio con respecto a la dosis de 300 mg, siendo en todos los apartados estadísticamente significativos.**

Revisando de manera pormenorizada cada una de las variables respuesta diremos los siguiente:

- Con respecto a la disminución de la masa ventricular izquierda, el tratamiento con Irbesartan 600 mg producía un descenso de 5,65 (IC95%: 4,45-6,86) g/m² mayor, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$), comparativamente al tratamiento con 300 mg de Irbesartan.
- En referencia al otro parámetro ecocardiográfico morfológico, como es la disminución del tamaño de la aurícula izquierda, se observó una reducción de 1,28 mm más de diferencia en la línea de tratamiento que incluía la dosis de 600 mg de Irbesartan con respecto a los 300 mg del mismo tratamiento. Esta reducción fue estadísticamente significativa con $p < 0,001$.
- En referencia a la Velocidad de la onda e' mitral y en concreto en el grupo de tratamiento de 600 mg se vio un incremento de 0,74 cm/seg mayor en la velocidad de la onda e' con respecto a los pacientes tratados con Irbesartan 300 mg. Esta diferencia era a igualdad de cambios en la creatinina, ya que un incremento de la creatinina en más de 1 punto durante el periodo de tratamiento incrementaba la velocidad de onda e' en 2,94 cm/seg en el grupo de 600 mg. Esto puede estar justificado en parte, dado que un incremento de la creatinina durante el tratamiento determinará una mayor concentración del fármaco en sangre (hay que destacar que el fármaco posee doble vía de eliminación vía renal y hepática) y por lo tanto un mayor nivel de acción.
- En relación con el Cociente de Onda E/e' se evidenció un descenso del mismo de 2,07 puntos mayor en los pacientes asignados al brazo de Irbesartan 600 mg que los asignados a Irbesartan 300 mg. Por lo que nuevamente se obtuvo un mayor descenso de las presiones de llenado en el ventrículo izquierdo con la dosis de 600 mg comparativamente a la de 300 mg.

Es importante destacar que en ninguno de los modelos del análisis de regresión lineal apareciera como variable independiente el tratamiento con IECAS, aspecto que sorprendió a los autores de este trabajo, probablemente porque los pacientes emplearían dosis bajas de tratamiento o bien simplemente no fueran determinantes de las variables respuestas descritas en esta muestra de pacientes.

5.1.9. PERDIDAS Y PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS.

La complicación mas frecuente que precisó la suspensión del tratamiento, pero escasa en su globalidad, fue la presencia de cuadros de hipotensión. Este efecto se produjo en sólo dos pacientes en el grupo de paciente tratados con 300 mg de Irbesartan y en tres pacientes en el grupo de 600 mg. Hay que destacar que los pacientes con Nefropatía diabética proteinúrica presentan un baja activación del SRAA sistémico o circulante (hipoaldosteronismo hiporreninémico) , responsable de la presión arterial, pero en cambio una gran activación del SRAA tisular a nivel renal tal como se pone de manifiesto en el trabajo experimentales como el de Seikaly y cols²¹³ y los trabajos de Forclaz y cols²¹⁴ y Wolf²¹⁵ y cols donde muestran que la titulación de los ARAII basado sólo en la eficacia antihipertensiva resulta inadecuada para bloquear de forma satisfactoria el SRAA tisular renal, y se puede emplear dosis elevadas de ARAII sin eventos relevantes en la PA.

Otro aspecto a destacar es el desarrollo de fibrilación auricular previa en tres pacientes del grupo de tratamiento de Irbesartan 300 mg frente a ningún caso en el grupo de 600 mg. La magnitud de estos datos es de muy escasa cuantía para sacar conclusiones, aunque ya es conocido que el tratamiento con ARAII reduce la incidencia de nuevos episodios de fibrilación auricular poniéndose de manifiesto en dos amplios ensayos clínicos realizados en HTA como son los trabajos de Wachtell y cols²¹⁶ y de Schmieder y cols²¹⁷. El primero de ellos realizados con Losartan en el contexto de un subestudio del LIFE y el segundo con Valsartan en el contexto de un subestudio del VALUE.

De manera global los tratamientos fueron muy bien tolerados por los pacientes, y de hecho, en ninguno de ellos se produjeron elevaciones de los niveles sanguíneos de potasio por encima de los 5.5 Meq/litro, ni incrementos de la creatinina en mas de

un punto, ni descenso del filtrado glomerular mayores de 10 ml/min. Datos que son comparables, como ya se ha dicho con anterioridad, con los publicado por el grupo de Rossing y cols¹⁹⁴.

5.2. COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS.

5.2.1. Estudios de regresión de MVI.

Inicialmente no hay estudios en la literatura médica en pacientes con HVI que comparen dos dosis diferentes de un mismo fármaco en cuanto a regresión de la MVI como si sucede en la nefropatía diabética.

Como ya se comentó con anterioridad, múltiples estudios han abordado el tema de la reducción de la MVI con tratamiento farmacológicos anti-hipertensivos, pero solamente unos pocos de ellos han seguido unos criterios lo bastante estrictos como para proporcionar una información fiable. Para ello deben cumplir los siguientes aspectos que ya fueron propuestos por las Guías de práctica clínica para el tratamiento de la HTA de la Sociedad Europea de HTA y la Sociedad Europea de Cardiología en 2007:

- Deben incluir un número elevado de pacientes para disponer de la potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre tratamientos que son presumiblemente pequeñas.
- La duración del tratamiento debe ser de al menos 9-12 meses.
- La presión arterial debe reducirse por igual con los tratamientos comparados.
- Se debe tomar precauciones especiales para evitar la regresión a la media y el sesgo de lectura si no se utiliza un diseño que enmascare la secuencia de exploraciones.

Hasta la fecha más de 60 estudio ecocardiográficos han evaluado los efectos de los ARA II en la HVI en pacientes hipertensos, mostrando que el bloqueo selectivos de los receptores AT1 resultan en una reducción significativa de la MVI. Entre ellos, sólo 6 cumplían criterios metodológicos estrictos tales como: tener un diseño aleatorizado doble ciego, una duración mayor de 6 meses y un tamaño muestral de al menos 50 pacientes en cada brazo de tratamiento. En la totalidad incluían 1873 pacientes

aleatorizados en 12 brazos de tratamiento. (Losartan=2, Irbesartan=2, Candesartan=1, Valsartan=1, Amlodipino=1, Enalapril=1 y atenolol=4).

En el estudio de Malmqvist y cols¹⁶⁹ evaluaron los efectos de irbesartán 150 mg y el atenolol 50 en una sola toma al día durante 11 meses en 114 pacientes con HVI ($\text{IMVI} > 131 \text{ g/m}^2$ en varones y $> 100 \text{ g/m}^2$ en mujeres). El IMVI se redujo de forma progresiva con ambos agentes, siendo la reducción significativamente mayor con el irbesartán (16 vs 9%, $p < 0.01$) con una reducción similar de la tensión arterial. Centrándonos en el tratamiento con Irbesartan y comparándolo con nuestra muestra destacamos que si bien es cierto que el descenso porcentual de Irbesartan 300 mg fue del 11,78% y del Irbesartan 600 mg del 16,86% hay que tener en cuenta de que se partían de una masa ventricular media mas elevada, concretamente en el grupo de Irbesartan 300 mg era de $143,40 \pm 1,36 \text{ g/m}^2$ y en el grupo de Irbesartan 600 mg era de $143,69 \pm 1,72 \text{ g/m}^2$. Por lo que en nuestro estudio se obtenía una mayor regresión de la MVI en términos absolutos.

En el estudio REGAAL¹⁷⁰, publicado un año más tarde, comparó el efecto del losartán 100 mg/día y atenolol 50 mg/día alcanzando hasta 100 en 225 pacientes con $\text{MVI} > 120 \text{ g/m}^2$ (varones) y $> 105 \text{ g/m}^2$ (mujeres) durante un seguimiento de 9 meses. El losartán disminuyó la MVI de forma significativa (-6.6 g/m^2 , $p < 0,01$) pero en este caso el atenolol no tuvo efecto significativo (-3.7 g/m^2 , $p = \text{ns}$). De modo comparativo en nuestro estudio y en ambos grupos de tratamiento se obtuvieron unos descensos de MVI de $15,02 \pm 3,89 \text{ g/m}^2$ y $20,67 \pm 3,11 \text{ g/m}^2$ con el empleo de Irbesartan 300 mg e Irbesartan 600 mg respectivamente.

El estudio CATCH¹⁷² mejoraba algo más el descenso de la MVI. Publicado el mismo año que el estudio REGAAL, se trató de un estudio europeo multicéntrico diseñado para comparar los efectos del candesartán y enalapril en 239 pacientes hipertensos con MVI aumentada ($> 120 \text{ g/m}^2$ en varones, $> 100 \text{ g/m}^2$ en mujeres), y demostró que candesartán 8-16 mg y enalapril 10-20 mg reducían la MVI de forma similar (en 15.0 g/m^2 y 13.1 g/m^2 respectivamente) en comparación con las cifras basales. Estos descensos se aproximan a los que obtuvimos en nuestro trabajo empleando la dosis de 300 mg de Irbesartan. Descenso muy similar al también obtenido por Yasunary y cols¹⁷¹ que evaluaron los efectos del valsartán comparado con amlodipino en el IMVI y marcadores inflamatorios en 104 pacientes con HTA y HVI ($> 134 \text{ g/m}^2$ en varones y $> 110 \text{ g/m}^2$ en mujeres) durante un seguimiento de 8 meses. A pesar de efectos similares sobre la TA, hubo diferencias estadísticamente

significativas entre el valsartán y el amlodipino en el IMVI (descenso medio de 16.0g/m^2 vs 1.2g/m^2 respectivamente; $p<0.01$) y también en los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ($p<0.01$).

En el Cardiovascular Irbesartan Project las reducciones obtenidas en el grupo de Irbesartan también fueron menores a la obtenidas en nuestro estudio. En este estudio realizado por Schneider y cols¹⁶⁷ se comparó con el betabloqueante atenolol en relación con las variables cardiovasculares intermedias. Se evaluaron 240 pacientes con HTA esencial (32% de varones con $\text{MVI}>134\text{g/m}^2$ y 42% de mujeres con $\text{MVI}>110\text{g/m}^2$) tratados con irbesartán 150 mg/día o atenolol 50 mg/día durante 18 meses. El IMVI se redujo de forma significativa en sujetos con MVI basal en el cuartil mas alto en el grupo del irbesartán (-8.4g/m^2 , $p=0.05$) pero no en grupo del atenolol, llegando al rango superior de la normalidad de los parámetros ECG-HVI.

El subestudio ecocardiográfico del LIFE²¹⁸ es donde se consigue un mayor descenso de la MVI, este fue diseñado para valorar la habilidad del losartán para reducir la MVI en mayor grado que el atenolol en un periodo de 5 años. Se realizaron 457 ecocardiografías en pacientes tratados con losartán y 459 en pacientes tratados con atenolol. La terapia con losartán indujo una mayor reducción del IMVI tras ajuste por IMVI basal, TA basal y TA durante el tratamiento (-21.7 vs -17.7g/m^2 , $p=0.02$). La diferencia se mantuvo en diferentes subgrupos, con HVI basal leve o severa, en mayores o menores de 65 años y en varones y mujeres. En este caso los pacientes, y hay que recalcarlo, estuvieron en seguimiento durante 5 años, al periodo más largo con diferencia comparativamente al resto de los estudios, dejando de manifiesto que la reducción de la MVI es dependiente del tratamiento. El descenso conseguido en este subestudio del LIFE es similar al que nuestro trabajo obtuvo en el grupo de tratamiento de Irbesartan 600 mg, pero en nuestro caso en 9 meses solamente. Y otro dato a destacar es que masa ventricular izquierda era de $116\pm 26,8\text{ g/m}^2$ en el grupo de Irbesartan y $119,3\pm 26,1$ en el grupo de atenolol que corresponden a una alteraciones leves e incluso limítrofes al diagnóstico de HVI.

Así pues, de manera general, podemos decir que mediante el empleo de dosis más elevadas de ARAII conseguimos mayor reducción de MVI comparativamente a los estudios mencionados salvo en el último comentado, pero en este caso con un menor tiempo de tratamiento.

5.2.2. Estudios en disfunción diastólica.

Existe mucha menos información respecto a los efectos comparativos de diferentes tratamientos antihipertensivos sobre las anomalías diastólicas que se producen con frecuencia en pacientes hipertensos y de manera simultánea asociados a HVI.

La mayoría de estos estudios se han realizado con ARA II y al igual que sucedía con los estudios de regresión de hipertrofia ventricular izquierda no hay ninguno en el que se comparen dos estrategias con el mismo tratamiento a dosis distintas. Además un dato muy relevante es que en la mayoría de ellos no se exigió que los pacientes incluidos presentaran signos de anomalías diastólicas previas por lo que sacar conclusiones definitivas de la mejoría de esta función en cuanto menos arriesgado.

Haciendo referencia al estudio publicado por Müller y cols.¹⁸⁶ en el que incluyen 115 pacientes con HTA e HVI. Comparan la estrategia de tratamiento con Atenolol 50 mg frente a Irbesartan 150 mg, obteniendo en ambos grupos una reducción similar de la presión arterial (se permitía la introducción de hidroclotiazida 12,5 o felodipino 5-10 mg si era preciso para obtener un buen control de la tensión arterial). El periodo de seguimiento fue de 6 meses. La función diastólica fue determinada mediante parámetros de doppler pulsado del flujo mitral y flujo venoso pulmonar (Onda E, onda A, ratio E/A, desaceleración de la onda E, tiempo de relajación isovolumétrica) con las consiguientes limitaciones de esta técnica, como aparecen reflejados en los trabajos de Yamamoto y cols.²¹⁹ en que ponen de manifiesto que si la FE del VI es $\geq 50\%$, los parámetros mitrales no se correlacionan adecuadamente con los hemodinámicos y esto puede ser debido a la marcada variación en la magnitud del retardo de la relajación del VI observada en estos pacientes, lo cual podría resultar en gradientes de presión transmitral variables para valores similares de presión de la AI. Finalmente Müller y cols encuentran mejoría de los parámetros de función diastólica con el uso de ambos tratamientos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Pero el dato más relevante es el hecho que no en todos los pacientes se exigía la presencia de disfunción diastólica previa.

Otro estudio a destacar, que determina el efecto de una ARA II (Irbesartan) sobre la función diastólica de forma comparativa a atenolol (150 mg vs 50 mg

respectivamente) fue el publicado por el también grupo de Müller y cols¹⁸⁷. En esta ocasión el objetivo del estudio era examinar la presencia de fibrosis en relación con la presión arterial, la masa ventricular izquierda y la función diastólica. El grado de fibrosis fue determinado mediante el cálculo del propéptido de procolágeno carboxi-terminal tipo I (PICP) a nivel sanguíneo (parámetro relacionado con la presencia de fibrosis miocárdica extensa). Período de seguimiento de 48 semanas. *En este estudio se introdujeron pacientes sin HVI y también pacientes sin hipertensión arterial.* La función diastólica fue determinada mediante el empleo de cálculo de la velocidad de onda e' de anillo septal mitral mediante doppler tisular y parámetros de doppler pulsado del flujo mitral. Atenolol e Irbesartan redujeron el PICP por igual, pero sólo Irbesartan consiguió una mejoría de uno de los parámetros del doppler pulsado del flujo mitral, el tiempo de relajación isovolumétrica, no en el resto y reducción de la MVI. No hacen referencia a la mejoría en el subgrupo de pacientes con HTA, HVI y disfunción diastólica, pero si ponen de manifiesto la gran influencia entre la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica así como que Irbesartan reduce esta fibrosis en relación con la reducción de la MVI.

Un año más tarde aparece el estudio publicado por el mismo grupo anterior¹⁸⁸ los datos en referencia a la función diastólica medida con parámetros de Doppler tisular y haciendo hincapié en la mayor precisión de esta técnica con respecto al empleo del doppler pulsado del flujo mitral. El estudio también se realiza en el mismo grupo de pacientes que en el trabajo anterior, recordando que había *pacientes sin HVI y también pacientes sin hipertensión arterial.*

Tras 48 semanas de seguimiento se observó que la función diastólica estaba alterada sólo en los pacientes con hipertensión arterial. Tanto Irbesartan 150 mg/día como Atenolol 50 mg/día mejoraban el tiempo de relajación isovolumétrica con descensos significativos en ambos (-44%, $p<0,001$ y -19 %, $p<0,001$ respectivamente). Pero como se observa Irbesartan la reducía de modo más marcado con una $p<0,001$. Y solamente Irbesartan reducía el cociente E/e' en un 4% aunque con $p:0.052$ (no significativo). Por lo tanto Irbesartan y atenolol mejoran los el tiempo de relajación isovolumétrico aunque comparativamente el efecto con Irbesartan es mayor. Así pues parece que Irbesartan a dosis estándar mejora alguno parámetros ecocardiográficos de la función diastólica y en concreto los de doppler tisular pero no de forma significativa. En el caso de nuestro trabajo, tanto Irbesartan 300 mg como 600 mg consiguió una mejora de todos los parámetros de función diastólica.

Por último y haciendo referencia al único estudio que emplea dosis elevadas de ARA II (Valsartan 320 mg) para valorar el efecto sobre la función diastólica fue el estudio VALIDD²⁰⁵. De todos los comentados con anterioridad, el más similar al nuestro. Entrando más en detalle, el objetivo de este ensayo fue evaluar el control de las cifras de presión arterial con valsartán frente al tratamiento sin un inhibidor SRAA en pacientes hipertensos con disfunción diastólica. Tras el diagnóstico de disfunción diastólica basado en la presencia de una velocidad de relajación anular lateral reducida en el Doppler tisular cardiaco, los pacientes fueron aleatorizados con diseño doble ciego para recibir tratamiento hipotensor con valsartán (320 mg/día, n = 186), o tratamiento hipotensor sin inhibidor del SRAA (n = 198) durante 38 semanas.

El objetivo del tratamiento fue reducir la presión arterial hasta valores < 135/80 mmHg en ambos grupos, en los que se emplearon otros hipotensores habituales como diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio. La presión arterial media basal era de 144/86 mmHg y la fracción de eyección, del 57%. Un 76% de los pacientes recibía tratamiento antihipertensivo previo a su entrada en el estudio. Un 12% tenía diabetes y menos del 4% tenía hipertrofia ventricular izquierda en el momento basal.

La PAS se redujo en ambos grupos en comparación con las cifras basales (13 mmHg en el grupo de valsartán frente a 10 mmHg en el grupo control), sin diferencias significativas entre ambos grupos. El criterio principal de valoración, el cambio en la velocidad de relajación miocárdica a los 9 meses, cambió significativamente en ambos grupos (0,60 en el grupo de valsartán frente a 0,44 en el grupo control), pero sin diferencias entre ellos (p = 0,30). El índice de masa ventricular izquierda se redujo 3,9 en el grupo de valsartán y 3,8 en el grupo control (p = 0,84 entre grupos).

Así pues en pacientes con disfunción diastólica, el tratamiento de la hipertensión basado en valsartán no causó efectos diferentes sobre la velocidad de relajación miocárdica a las 38 semanas de seguimiento en comparación con el tratamiento hipotensor sin la inclusión de un inhibidor del SRAA. Ambos grupos de tratamiento obtuvieron beneficios similares en la velocidad de relajación miocárdica basal esto se atribuyó al descenso de la cifras de TA.

Si pormenorizamos en este estudio, en la población estudiada, el grado de hipertensión era muy leve y la hipertrofia ventricular izquierda era muy poco prevalente.

Hasta el momento se desconoce cuál puede ser el efecto, de forma fehaciente, de los inhibidores del SRAA en pacientes con disfunción diastólica y con grados más severos de hipertensión o hipertrofia ventricular izquierda.

5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

5.3.1 ERROR ALEATORIO.

El error aleatorio, siempre presente, ha podido afectar a la precisión de nuestros resultados. Este tipo de error se produce cuando el estudio se realiza sobre una muestra probabilística de la población. De esta manera, los resultados obtenidos a partir de dicha muestra, podrían sobre o infraestimar las relaciones de tipo causal.

Los instrumentos que aporta la estadística para controlar la presencia del error aleatorio utilizados en nuestro trabajo fueron los siguientes:

- Cálculo del tamaño muestral. Realizado en base a la experiencia, datos y publicaciones previas (ensayos clínicos y metaanálisis) con respecto a los cambios que se producían en la masa ventricular izquierda, en cuanto a su reducción mediante el empleo de ecocardiografía, en pacientes tratados con Antagonistas de los receptores de angiotensina II, así como mejoría en los parámetros ecocardiográficos establecidos de mejoría en la función diastólica.
- Contraste de hipótesis. Cuantificando la compatibilidad entre nuestras hipótesis inicial y los resultados obtenidos en nuestro medio.
- Cálculos de los intervalos de confianza para las estimaciones obtenidas.

5.3.2. ERROR SISTEMÁTICO. CONTROL DE SESGOS.

5.3.2.1. Sesgo de selección.

Este sesgo, aparece cuando alguno de las características relevantes de las personas incluidas en un estudio difieren de la población a la que se pretende aplicar las conclusiones. En nuestro caso los pacientes estaban en seguimiento en una

consulta específica de riesgo cardiovascular en el Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario de Málaga y atendida por un facultativo especialista en Nefrología. Estos pacientes fueron seleccionados tras establecerse en primer lugar el diagnóstico de nefropatía proteinúrica diabética tras aplicar los criterios diagnósticos de la misma establecidas por la Sociedad Española de Nefrología. Posteriormente se establecía la presencia de Hipertrofia concéntrica de Ventrículo Izquierdo y los parámetros de disfunción diastólica mediante estudio Ecocardiográfico realizado por un facultativo especialista en Cardiología que se rigió por las guías de práctica clínica de la sociedades científicas cardiológicas. Así pues, de este modo, la introducción en el estudio de pacientes que no cumplieran los criterios diagnósticos era extremadamente muy limitada.

5.3.2.2. Sesgo de clasificación.

Este sesgo también conocido como sesgo de información, es producto de cualquier ejercicio de medición.

En nuestro estudio este sesgo puede estar presente fundamentalmente en el propio hecho del estudio ecocardiográfico ya que esta técnica aunque establecida como más sensible que el electrocardiograma para diagnosticar la hipertrofia ventricular izquierda²²⁰ es una técnica no exenta de limitaciones técnicas por presentar variabilidad interobservadores, baja calidad de imagen en pacientes con mala ventana acústica en determinados pacientes (obesidad, enfermedad pulmonares tipo enfisema o bronquitis crónica y el propio fenotipo del paciente).

Probablemente el aspecto más relevante viene determinado a la hora de calcular la masa ventricular izquierda. Haciendo referencia a la fórmula empleada:

$$\text{MVI (Ase)} = 0.8 \times \{1.04[(\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV})^3 - (\text{DTDVI})^3]\} + 0.6 \text{ g.}$$

Como se puede observar las determinaciones de los diámetros y grosores parietales están elevados al cubo, por lo que pequeñas variaciones en la medición determinarán una gran distorsión en los resultados.

Para tratar de eliminar este sesgo, todos los estudios se realizaron por el mismo equipo ecocardiográfico y por el mismo facultativo siguiendo escrupulosamente los criterios de medición establecidos por las guías de práctica clínica, pero a pesar de

ello seguro que se cometieron errores en algunos de los cálculos que los investigadores de este trabajo asumían. Actualmente la técnica “gold standard” para determinar la masa ventricular izquierda es la Resonancia Magnética Cardíaca pero el coste de este procedimiento es elevado al igual que la complejidad de su realización.

5.3.2.3. Sesgo de confusión.

Este sesgo viene determinado por una distorsión en las estimaciones del estudio, producida por una distribución desigual, en los grupos de comparación, de otra variable (tercera variable o variable confundente). Si esa variable es a su vez una variable predictora del efecto, entonces, su distribución no balanceada o desigual contamina la verdadera relación entre la exposición y el efecto que se está evaluando. La distorsión que introduce un factor de confusión puede ir en el sentido de exagerar las diferencias, existan o no en realidad, pero también puede ir en sentido contrario y disminuirlas o diluirlas.

En nuestro estudio, al tratarse de un ensayo clínico, este sesgo fue controlado con la aleatorización de los pacientes incluidos, y como viene reflejado en el apartado de resultados, ambos grupos eran comparables en las variables establecidas. Así como se realizó análisis multivariante para controlar posibles variables confusoras del efecto real entre el tratamiento y cambio en las variables resultado evaluadas.

6. CONCLUSIONES.



6. CONCLUSIONES.

- 1. Sin diferencias en las cifras medias de presión arterial, un tratamiento multifactorial basado en dosis elevadas de Irbesartan (600 mg) determina una mayor reducción de la masa ventricular izquierda, determinada por ecocardiografía, en pacientes hipertensos con nefropatía diabética proteinúrica y presencia de hipetrofia ventricular izquierda concéntrica comparativamente a la dosis estándar (300 mg).**
- 2. Un tratamiento basado en dosis elevadas de Irbesartan(600 mg) junto a un tratamiento antihipertensivo de base, determina una mayor mejora en la función diastólica, determinada por parámetros de doppler tisular ecocardiográficos, en pacientes hipertensos con nefropatía diabética proteinúrica y presencia de hipetrofia ventricular izquierda concéntrica y disfunción diastólica, comparativamente a la dosis estándar (300 mg) sin diferencias en las cifras medias de presión arterial.**
- 3. Las dosis elevadas de Irbesartan (600 mg) sobre un tratamiento antihipertensivo de base es bien tolerado por pacientes hipertensos con nefropatía diabética proteinúrica sin presentar efectos adversos relevantes.**
- 4. Los parámetros de función renal no se ven afectados de manera significativa por el empleo de un tratamiento multifactorial basado en dosis elevadas de Irbesartan (600 mg) en pacientes hipertensos con nefropatía diabética proteinúrica.**
- 5. El empleo de dosis estándar y dosis elevadas de Irbesartan reducen de forma significativa la proteinuria en pacientes hipertensos con nefropatía diabética proteinúrica.**



7. BIBLIOGRAFÍA.



-
- ¹ Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular
- ² Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, et al. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 1997;96:1416-23.
- ³ Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2285-92.
- ⁴ Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine* 1988;108:7-13
- ⁵ Tingleff J, Munch M, Jakobsen TJ, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a hypertensive population. *Eur Heart J* 1996;17:143-9
- ⁶ Mancini GB, Dahlöf B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109:IV22-30.
- ⁷ Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;7:639-50.
- ⁸ Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. A metaanalysis of comparative studies. *Am J Hypertens* 1995;8:533-40
- ⁹ Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-9.
- ¹⁰ Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;18:1287-94
- ¹¹ Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006;24:2071-7.
- ¹² Zakopoulos NA, Ikonomidis I, Vemmos KN, et al. Twenty-four-hour heart rate and blood pressure are additive markers of left ventricular mass in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:170-7.
- ¹³ Perez-Lahiguera FJ, Rodilla E, Costa JA, Gonzalez C, Martin J, Pascual JM. Relationship of central and peripheral blood pressure to left ventricular mass in hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:1094-100.
- ¹⁴ Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:781-92
- ¹⁵ Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:179-85.
- ¹⁶ Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997;133:36-43
- ¹⁷ Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6

-
- ¹⁸ Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-600.
- ¹⁹ Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Influence of microalbuminuria on left ventricular geometry and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Ital Heart J* 2003;4:48-52
- ²⁰ Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, et al. Inappropriately high left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and no overt cardiac disease. The DYDA study. *J Hypertens* 2011;29:1994-2003.
- ²¹ Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:130-4.
- ²² Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78:951-6.
- ²³ Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141:1901-4.
- ²⁴ Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension* 2005; 46:124-9.
- ²⁵ Deschepper CF, Boutin-Ganache I, Zahabi A, Jiang Z. In search of cardiovascular candidate genes: interactions between phenotypes and genotypes. *Hypertension* 2002; 39:332-6.
- ²⁶ Molkenin JD, Lu JR, Antos CI, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93:215-28.
- ²⁷ Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovasc Res* 2000;46:214-24.
- ²⁸ Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC. Distribution and categorization of echocardiographic measurement in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height-and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 1997; 96, 1863-73.
- ²⁹ Gosse P, Jullien V, Parnier P. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass. *J Human Hypertens* 1999; 13: 505-9.
- ³⁰ Rakusan K, Flanagan MF, Geva T, Southern J, Van Praagh R. Morphometry of human coronary capillaries during normal growth and the effect of age on left ventricular pressure overload hypertrophy. *Circulation* 1992; 86:38-46.
- ³¹ Vanter SF, Hittinger L. Coronary vascular mechanisms involved in decompensation from hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 suppl A:34-40.
- ³² Hinderliter AL, Light KC, Willis IV PW. Patients with borderline elevated blood pressure have enhanced left ventricular contractility. *Am J Hypertens* 1995; 8:1040-5.
- ³³ Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1676-84.

-
- ³⁴ De Simone G, Devereux R, Celentano A, Roman MJ. Left ventricular chamber and wall mechanics in the presence of concentric geometry. *J Hypertens* 1999; 17:1001-6.
- ³⁵ Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dnn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77:18-22.
- ³⁶ McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ, Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 108:7-13.
- ³⁷ Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1111-6
- ³⁸ Gonzalez-Fernandez RA, Rivera M, Rodriguez PJ, et al. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6:308-13
- ³⁹ Hollifield JW, Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med* 1984; 77:28-32.
- ⁴⁰ Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Eng J Med* 1982; 306:1018-22.
- ⁴¹ Schmeider R, Kjeldsen S, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the value-trial. *J Hypertens* 2006; 24 Supp 1:S3.
- ⁴² Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331-6.
- ⁴³ Schmeider RE, Hilgers KE, Schlaich MP, Schmidt BMW. The renin angiotensin system and cardiovascular risk. *The Lancet* 2007; 369,1203-19.
- ⁴⁴ Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin System: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides* 2011;32:1551-65
- ⁴⁵ Matsusaka T, Katori H, Homma T; Ichikawa I Mechanism of cardiac fibrosis by angiotensin. New insight revealed by genetic engineering.: *Trends Cardiovasc Med* 1999;9:180-84
- ⁴⁶ Dostal DE, Baker KM : The cardiac rennin-angiotensin system. Conceptual, or a regulator of cardiac function?. *Circ Res* 1999;85:643-50
- ⁴⁷ Tigerstedt R, Bergman N, Kreislauf PG. *Skandinavisches Archives fur Physiology*. 1898;8:223-71.
- ⁴⁸ Loesch J. Further observations in experimental nephritis. *Arch Path*. 1927;4:495-6.
- ⁴⁹ Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exper Med*. 1934;59:347-54.
- ⁵⁰ Goldblatt H. Experimental renal hypertension: mechanism of production and maintenance. *Circulation*. 1958;17:642-7.
- ⁵¹ Houssay BA, Taquini AC. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev Soc Argent Biol*. 1938;14:5-11.
- ⁵² Page IH, Helmer OM. Crystalline pressor substance resulting from reaction between renin and renin-activator. *J Exper Med*. 1940;71:29-35.
- ⁵³ Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. Substance causing renal

hypertension. *J Physiol.* 1940;98:283-8.

⁵⁴ Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. The isolation of the hypertensin from the circulation blood of normal dogs with experimental renal hypertension by dialysis in an artificial kidney. *Circulation.* 1951;3:384-9.

⁵⁵ Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertensin. *J Exp Med.* 1954;99:275-81.

⁵⁶ Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertension converting enzyme. *J Exp Med.* 1956;103:295-62.

⁵⁷ Skeggs LT, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification and aminoacid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med.* 1957;106:439-46.

⁵⁸ Fasciolo JC. Historical background on the renin-angiotensin system. En: Genest J, Koiw E, Kuchel O, editores. *Hypertension.* New York: McGraw Hill; 1977. p. 134-9.

⁵⁹ Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocr Rev* 1997; 19: 662-77.

⁶⁰ Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 2010;90:607-67

⁶¹ Petrovic N, Kane CM, Sigmund CD, Gross KW. Downregulation of renin gene expression by interleukin-1. *Hypertension* 1997; 30: 230-35.

⁶² Kuipers I, van der Harst P, Navis G, et al.: Nuclear hormones receptors as regulators of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2008;51:1442-48

⁶³ Fleming I. Signaling by the Angiotensin-Converting Enzyme. *Circ Res* 2006;98:887-96

⁶⁴ Danser A, Schalekamp M, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995;92:1387.

⁶⁵ Oosterga M, Voors A, De Kam PJ, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and left ventricular dilation after myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2607.

⁶⁶ Celentano A, Mancini FP, Crivaro M, et al. Cardiovascular risk factors, angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83:1196.

⁶⁷ Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M: The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl 1):1-20

⁶⁸ Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002 20;417(6891):822-8.

⁶⁹ Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, Martinez de la Escalera G. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev* 2009;89:1177-1215

⁷⁰ Wei C-C, Hase N, Inoue Y, et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents. *J Clin Invest* 2010;120:1229-39

⁷¹ Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure.

- ⁷² Schneider MD, Lorell BH. AT2, judgment day: Which angiotensin receptor I is the output in cardiac hypertrophy?. *Circulation* 2001;104:247-48
- ⁷³ Asano K, Dutcher DL, Port D, Minobe WA, Tremmel KD, Roden RL, Bohlmeier TJ, Bush EW, Jenkin MJ, Abraham WT, Perryman B, Raynolds MV, Bristow MR.: Selective downregulation of angiotensin II AT1 receptor subtype in failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1997;95:1193-200
- ⁷⁴ Henrion D, Kubis N, Lévy BI: Physiological and pathophysiological functions of the AT.2 subtype receptor of angiotensin II. From large arteries to the microcirculation. *Hypertension* 2001;38:1150-57
- ⁷⁵ Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y et al. : Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997;96:3954-62
- ⁷⁶ Ribeiro-Oliveira A, Impelizeri Nogueira R, Pereira RM, Vilas Boas WW, Souza dos Santos RA, Simoes de Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:787-803,
- ⁷⁷ Dorn GW 2nd, Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res*. 2003;92:1171-5.
- ⁷⁸ Molkenstein JD, Dorn GW. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:391- 426.
- ⁷⁹ Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation*. 2004;109:1580-9.
- ⁸⁰ Díez J, López B, González A, Ardanaz N, Fortuño MA. Genética y biología molecular en cardiología (IV). Respuestas del miocardio al estrés biomecánico. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:507-15.
- ⁸¹ Epstein ND, Davis JS. Sensing stretch is fundamental. *Cell*. 2003;112:147-50.
- ⁸² Oudit GY, Sun H, Kerfant BG, Crackower MA, Penninger JM, Backx PH. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 37:449-71.
- ⁸³ Lijnen P , Petrov V . Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31:949-70.
- ⁸⁴ Takeda Y , Y oneda T , Demura M, Usukura M, Mabuchi H. Cal- cineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2002;105:677-9.
- ⁸⁵ Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003;108:1831-8.
- ⁸⁶ Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med*. 2001;52:15-27.

- ⁸⁷ Mochly-Rosen D, Wu G, Hahn H, Osinska H, Liron T. Cardio- trophic effects of protein kinase C epsilon: analysis by in vivo modulation of PKCepsilon translocation. *Circ Res*. 2000;86: 1173-9.
- ⁸⁸ Li JM, Gall NP, Grieve DJ, Chen M, Shah AM. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension*. 2002;40:477-84.
- ⁸⁹ Abdellatif M, Packer SE, Michael LH, Zhang D, Charng MJ. A Ras-dependent pathway regulates RNA polymerase II phosphorylation in cardiac myocytes: implications for cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol*. 1998;18:6729-36.
- ⁹⁰ Komuro I, Kaida T, Shibasaki Y. Stretching cardiac myocytes stimulates protooncogene expression. *J Biol Chem*. 1990;265: 3595-8.
- ⁹¹ Komuro I, Kurabayashi M, Takaku F, Yasaki Y. Expression of cellular oncogene in the myocardium during the developmental stage and pressure overload hypertrophy of the rats. *Circ Res*. 1988;62:1075-9.
- ⁹² Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation*. 1996;94:2837-42.
- ⁹³ Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest*. 2000;105: 1723-30.
- ⁹⁴ Barger PM, Kelly DP. PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10:238-45.
- ⁹⁵ Jenuwein T, Allis C. Translating the histone code. *Science*. 2001;293:1074-80.
- ⁹⁶ Foo R-Y, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005;115:565-72.
- ⁹⁷ Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;111: 2596-604.
- ⁹⁸ González A, López B, Loperena I, Ravassa S, Querejeta R, Larman M, et al. Does an excess of cardiotrophin-1 play a role in the transition from hypertrophy to failure in the hypertensive human heart? (abstract). *Circulation*. 2006;114:II162.
- ⁹⁹ Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:349-63.
- ¹⁰⁰ Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:209-16.
- ¹⁰¹ Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system in the heart. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:104-10.
- ¹⁰² Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57:3297-306.
- ¹⁰³ Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production. *Am J Physiol Heart*

Circ Physiol. 2008;294:H1675-84.

¹⁰⁴ Singh VP, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II is a positive regulator of the cardiac renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2008;52:E91-2.

¹⁰⁵ Franken AA, Derkx FH, Man in't Veld AJ, Hop WC, Van Rens GH, Peperkamp E, et al. High plasma prorenin in diabetes mellitus and its correlation with some complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1008-15.

¹⁰⁶ Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, Kantachuvesiri S, Sharp MG, et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res*. 2002;90:1135-41.

¹⁰⁷ Haller H, Lindschau C, Erdmann B, Quass P, Luft FC. Effects of intracellular angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;79:765-72.

¹⁰⁸ Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, Brunner DB, Gabbiani G, Brunner HR, et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension*. 1998;31:1324-30.

¹⁰⁹ Van Kats JP, Methot D, Paradis P, Silversides DW, Reudelhuber TL. Use of a biological peptide pump to study chronic peptide hormone action in transgenic mice. Direct and indirect effects of angiotensin II in the heart. *J Biol Chem*. 2001;276:44012-7.

¹¹⁰ Reudelhuber TL, Bernstein KE, Delafontaine P. Is angiotensin II a direct mediator of left ventricular hypertrophy? Time for another look. *Hypertension*. 2007;49: 1196-201.

¹¹¹ Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: implications in cardiovascular remodelling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:168-73.

¹¹² Díez J, Panizo A, Hernández M, Vega F, Sola I, Fortuño MA et al. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997, 30: 1029-1034.

¹¹³ Panizo A, Pardo-Mindán FJ, Galindo MF, Cenarruzabeitia E, Hernández M, Díez J. Are mast cells involved in hypertensive heart disease? *J Hypertens* 1995; 13: 1201-1208.

¹¹⁴ Weber KT, Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Myocardial collagen remodeling in pressure overload hypertrophy: A case for interstitial heart disease. *Am J Hypertens* 1989; 2: 931-937.

¹¹⁵ Schmid-Schönbein WG, Chen S. The microcirculation in hypertension. En: Zanchetti A, Tarazi R, editores. *Handbook of hypertension: Pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 565-589.

¹¹⁶ Panza JA, Casino PR, Kicoyne A, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-1474.

¹¹⁷ Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993; 87: 86-93.

¹¹⁸ Hostetter TH. Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 188-192.

¹¹⁹ Adler S, Nast C, Artishevsky A. Diabetic nephropathy: pathogenesis and treatment. *Ann Rev Med* 1993; 44: 303-315, 1993.

¹²⁰ Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156: 286-289, 1996.

-
- ¹²¹ Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991 303: 81-87.
- ¹²² Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-1930.
- ¹²³ Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49: 578-596.
- ¹²⁴ Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531-1540.
- ¹²⁵ Noble NA, Border WA: Angiotensin II in renal fibrosis. Should TGF- β rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997; 17: 455-466.
- ¹²⁶ Awazu M, Omori S, Ishikura K, Hida M, Fujita H The lack of cyclin kinase inhibitor p27 ameliorates progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 699-708.
- ¹²⁷ Peters H, Border WA, Noble NA: Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 1493-1501.
- ¹²⁸ Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, König S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates Nuclear Transcription Factor- κ B through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86: 1266-1272.
- ¹²⁹ Hostetter TH, Ibrahim HN: Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2395-2401.
- ¹³⁰ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
- ¹³¹ Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1990;81:1144-6.
- ¹³² Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.
- ¹³³ Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993;87:476-86
- ¹³⁴ Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens* 2012;30:2066-73
- ¹³⁵ Fragola PV, Colivicchi F, Fabrizi E, Borzi M, Cannata D. Assessment of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. A rational basis for the electrocardiogram. *Am J Hypertens* 1993;6:164-9.
- ¹³⁶ Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al. Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and function in hypertensive patients: the LIFE study. Losartan Intervention For End point. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:514-20

-
- ¹³⁷ Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the Strong Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1395-400.
- ¹³⁸ Mehta A, Jain AC, Mehta MC, Billie M. Usefulness of left atrial abnormality for predicting left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block. *The American journal of cardiology* 2000;85:354-9
- ¹³⁹ Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-20
- ¹⁴⁰ Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39 e14
- ¹⁴¹ Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972;45:602-11.
- ¹⁴² Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8
- ¹⁴³ Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology* 1986;57:450-8
- ¹⁴⁴ Bachenberg TC, Shub C, Hauck AJ, Edwards WD. Can anatomical left ventricular mass be estimated reliably by M-mode echocardiography? A clinicopathological study of ninety-three patients. *Echocardiography* 1991;8:9-15.
- ¹⁴⁵ Hirata K, Watanabe H, Beppu S, et al. Pitfalls of echocardiographic measurement in tissue harmonic imaging: in vitro and in vivo study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1038-44.
- ¹⁴⁶ McGavigan AD, Dunn FG, Goodfield NE. Secondary harmonic imaging overestimates left ventricular mass compared to fundamental echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:178-81
- ¹⁴⁷ de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20:1251-60.
- ¹⁴⁸ Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2768-74.
- ¹⁴⁹ Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:641-7.
- ¹⁵⁰ Iltercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:601-11
- ¹⁵¹ Devereux RB, Casale PN, Kligfield P, et al. Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 1986;57:1388-93
- ¹⁵² Sjogren AL. Left ventricular wall thickness determined by ultrasound in 100 subjects without heart disease. *Chest* 1971;60:341-6.

-
- ¹⁵³ Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79-108.
- ¹⁵⁴ Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1590-7.
- ¹⁵⁵ Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
- ¹⁵⁶ Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.
- ¹⁵⁷ Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.
- ¹⁵⁸ Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004;292:2350-6.
- ¹⁵⁹ Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, et al. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens.* 2006;24:775-81.
- ¹⁶⁰ Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, De Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2003;16:895-9.
- ¹⁶¹ Terpstra WF, May JF, Smit AJ, De Graeff PA, Havinga TK, Van den Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisi lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *JHypertens.* 2001;19:303-9.
- ¹⁶² Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, De Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation.* 2001;104: 1248-54.
- ¹⁶³ Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [resumen]. *J Hypertens.* 2001;19 Suppl 2:S92.
- ¹⁶⁴ Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, et al. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 2005;23:1091-8.
- ¹⁶⁵ Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18:1465-75.

- ¹⁶⁶ Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
- ¹⁶⁷ Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, et al. Effect of Irbesartan Versus Atenolol on Left Ventricular Mass and Voltage: Results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertensión*. 2004;44:61-6.
- ¹⁶⁸ Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers DG, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- ¹⁶⁹ Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-76.
- ¹⁷⁰ Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-64.
- ¹⁷¹ Yasunari K, Maeda K, Watanabe T, Nakamura M, Yoshikawa J, Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:2116-23.
- ¹⁷² Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens*. 2002;20:2293-300.
- ¹⁷³ Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-62.
- ¹⁷⁴ Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation*.2004;110:552-7.
- ¹⁷⁵ Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:657-64.
- ¹⁷⁶ Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens*. 2004;22:1597-604.
- ¹⁷⁷ Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951-8.
- ¹⁷⁸ Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II induces cell proliferation independent of AT1 receptor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C995-1001.
- ¹⁷⁹ Ernsberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:140-5.
- ¹⁸⁰ Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530-7.

-
- ¹⁸¹ Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2008;358:2433-46.
- ¹⁸² Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006;296:2209-16.
- ¹⁸³ Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol*. 2004;93:54-8.
- ¹⁸⁴ Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1042-8.
- ¹⁸⁵ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202.
- ¹⁸⁶ Müller R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23: 633-640.
- ¹⁸⁷ Müller R, Kahan T, López B et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol. *J Hypertens*. 2007;25:1958-1966
- ¹⁸⁸ Müller R, Kahan T, Malmqvist et al. Tissue Velocity Echoardiography shows early improvement in diastolic function with Irbesartan and Atenolol Therapy in patients with Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *AJH* 2006;19:927-936.
- ¹⁸⁹ Solomon D, Janardhanan, Verma A et al. Effect of angiotension receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:2079-87.
- ¹⁹⁰ Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G, ACE inhibitors to prevent end stage renal disease. When to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832.
- ¹⁹¹ Hou FF, Zhang Z, Zhang GH, Xie C, Chen PY, Zhang WR, Jian JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW Efficacy and safety benazepril for advance chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 12: 131-140.
- ¹⁹² Forclaz A, Maillard M, Nussberg J, Brunner HR, Murnier M. Angiotensin II receptor blockade. Is there truly a Benefit of adding an ACE Inhibitor? *Hypertension* 2003; 41: 31-36.
- ¹⁹³ Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- ¹⁹⁴ Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen Br, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-1198.
- ¹⁹⁵ Aranda P, Segura J, Ruilope L, Aranda FJ, Frutos A, López V, López Novales E. Longterm renoprotective effects of standard versus high doses of Telmisartan Hypertensive nondiabetic Nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1074-1079.
- ¹⁹⁶ Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang WR, Liang M, Guo ZJ, Jiang JP. Renoprotection of Optimal antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized Controlled Study of Benazepril

and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1889-1898.

¹⁹⁷ Mosteller, R.D. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317:1098

¹⁹⁸ Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.

¹⁹⁹ Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin*. 1992;112(1), 155-159

²⁰⁰ Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project [resumen]. *J Hypertension*. 2006;24 Suppl 6:41.

²⁰¹ Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine* 1988;108:7-13

²⁰² Gorriz JL, Beltran S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol*;64(12):1182-1192.

²⁰³ Ros-Ruiz S, Aranda-Lara P, Fernández JC, Martínez-Esteban MD, Jironda C, Hidalgo P, Hernandez-Marrero D. *Nefrologia* 2012;32(2):187-96.

²⁰⁴ Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2005;23:1589-95.

²⁰⁵ Solomon S, Janardhanan R, Verma A et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 2079-87.

²⁰⁶ Adriaan A, Voors-Ruud M, Van de Wal-Jasper W et al. Effects of Eprosartan on diastolic Function and Neurohormones in patients with Hypertension and diastolic dysfunction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24:33-40.

²⁰⁷ Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ: Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64:71– 81.

²⁰⁸ Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WJ, Thomas JD: Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996;132:648–656.

²⁰⁹ Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–1533.

²¹⁰ Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A, Mustafa J, Siegel RJ: Comparison of myocardial tissue Doppler with transmitral flow Doppler in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1153–1160.

²¹¹ Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.

²¹² Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy

volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1664-9.

²¹³ Seikaly MG, Arant BS, Seney FD. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 1990;86:135-1357.

²¹⁴ Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31-6.

²¹⁵ Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812.

²¹⁶ Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712-9.

²¹⁷ Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens*. 2006;24:S3.

²¹⁸ Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-62.

²¹⁹ Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-26.

²²⁰ Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*. 1981;63:1391-8.
